

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Cirugía**



**EL CÁNCER DE MAMA EN LA MUJER ANCIANA:  
PERFIL CLÍNICO-BIOLÓGICO, DIAGNÓSTICO Y  
TERAPÉUTICO.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**María Cristina Nevado García**

Bajo la dirección de los doctores

Manuel Hidalgo Pascual  
Eduardo Ferrero Herrero

**Madrid, 2011**

**ISBN: 978-84-694-3365-2**

© María Cristina Nevado García, 2010



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Cirugía

***EL CÁNCER DE MAMA EN LA MUJER ANCIANA:  
PERFIL CLÍNICO-BIOLÓGICO, DIAGNÓSTICO Y  
TERAPÉUTICO.***

TESIS DOCTORAL

**M<sup>a</sup> CRISTINA NEVADO GARCÍA**

**MADRID 2010**

## **Quiero expresar mi más sincero agradecimiento**

A los directores de esta tesis, profesores ejemplares del arte de la medicina:

Al Dr. M. Hidalgo Pascual, Profesor Titular de Cirugía, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo B del Hospital Universitario 12 de Octubre, por el enorme interés mostrado en el desarrollo de esta tesis doctoral desde su posición de liderazgo, y por su inestimable aportación en mi formación como cirujana.

Al Dr. E. Ferrero Herrero, Profesor Asociado de Cirugía, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y cirujano del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo B del Hospital Universitario 12 de Octubre, por transmitirme el entusiasmo con la que desarrolla cada proyecto y el continuo estímulo que ha permitido la realización de este trabajo.

A los cirujanos del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo B del Hospital Universitario 12 de Octubre, que con su cercanía y dedicación han posibilitado mi formación como profesional y como persona.

A mis compañeros de residencia en cirugía por su amistad, la ilusión y la entrega con la que hemos compartido este proyecto y estos años de formación.

Al Servicio de Anatomía Patológica y la Comisión de Tumores del Hospital Universitario 12 de Octubre por su aportación en el proceso de recogida de datos.

A la Unidad de Investigación-Epidemiología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre (Dr. Agustín Gómez de la Cámara y David Lora Pablos) por su colaboración en la elaboración del análisis estadístico.

A mis amigos, por su compañía y su comprensión durante este tránsito de mi vida.

A mi padre y mi hermano por su apoyo incondicional.

Y, en especial, a mi madre, a la que dedico esta tesis, por ser el motor y la luz que siempre ha guiado mis pasos, y a la que debo todo lo que soy.

*A todos ellos, gracias por acompañarme en mi camino*

# **ÍNDICE**

<b><u>RELACIÓN DE ABREVIATURAS</u></b>	<b>p. I</b>
<b><u>RELACIÓN DE TABLAS</u></b>	<b>p. II</b>
<b><u>RELACIÓN DE FIGURAS</u></b>	<b>p. VI</b>
<b><u>I. INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>p. 1</b>
<b>1. EL CÁNCER DE MAMA. GENERALIDADES.</b>	<b>p. 1</b>
1.1. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA MAMA	p. 1
1.2. CARCINOGENÉISIS	p. 3
1.3. EPIDEMIOLOGÍA	p. 4
1.4. ETIOLOGÍA	p. 6
1.4.1. Factores de riesgo	p. 6
1.5. FACTORES PRONÓSTICOS	p. 8
1.5.1. Factores pronósticos dependientes del tumor	p. 9
1.5.2. Factores pronósticos dependientes del paciente	p. 15
1.6. DIAGNÓSTICO	p. 16
1.6.1. Técnicas de imagen	p. 16
1.6.2. Técnicas invasivas	p. 18
1.7. TRATAMIENTO	p. 20
1.7.1. Cirugía	p. 20
1.7.1.1. Cirugía conservadora	p. 20
1.7.1.2. Mastectomía	p. 21
1.7.1.3. Linfadenectomía	p. 22
1.7.2. Radioterapia	p. 23
1.7.3. Tratamiento hormonal	p. 24
1.7.4. Quimioterapia	p. 25
<b>2. EL CÁNCER DE MAMA EN LA MUJER ANCIANA</b>	<b>p. 26</b>
2.1 INTRODUCCIÓN	p. 26
2.2 RELACIÓN ENTRE ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER DE MAMA	p. 27
2.3 PECULIARIDADES CLÍNICO-BIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN ANCIANAS	p. 29
2.4 MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO	p. 30
2.4.1. Diagnóstico	p. 30

2.4.1.1. Detección precoz	p. 30
2.4.1.2. Técnicas diagnósticas	p. 31
2.4.2. Tratamiento	p. 33
2.4.2.1. Cirugía	p. 37
2.4.2.2. Radioterapia	p. 39
2.4.2.3. Hormonoterapia	p. 41
2.4.2.4. Quimioterapia	p. 41
<b>II. <u>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u></b>	<b>p. 44</b>
<b>III. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b>p. 46</b>
1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	p. 46
2. EL ÁREA SANITARIA 11. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	p. 46
2.1. Distribución del área sanitaria	p. 46
2.2. Estructura de la población del área 11	p. 48
2.3. Epidemiología del cáncer en el área 11	p. 48
3. VARIABLES A ESTUDIO	p. 52
3.1. Factores de riesgo del cáncer de mama	p. 52
3.2. Características del tumor	p. 52
3.3. Diagnóstico del cáncer de mama	p. 56
3.4. Tratamiento del cáncer de mama	p. 60
3.5. Seguimiento y análisis de supervivencia	p. 65
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	p. 68
<b>IV. <u>RESULTADOS</u></b>	<b>p. 70</b>
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL	p. 70
1.1. Factores de riesgo	p. 70
1.2. Características del tumor	p. 71
1.3. Diagnóstico	p. 75
1.4. Tratamiento	p. 78
2. ESTUDIO DESCRIPTIVO POR GRUPOS DE EDAD	p. 80
2.1. Grupo A: menores de 70 años	p. 80

2.1.1. Factores de riesgo	p. 80
2.1.2. Características del tumor	p. 82
2.1.3. Diagnóstico	p. 85
2.1.4. Tratamiento	p. 88
2.2. Grupo B: $\geq 70$ años	p. 90
2.2.1. Factores de riesgo	p. 90
2.2.2. Características del tumor	p. 91
2.2.3. Diagnóstico	p. 94
2.2.4. Tratamiento	p. 97
<b>3. ANÁLISIS COMPARATIVO</b>	<b>p. 103</b>
3.1. Factores de riesgo	p. 103
3.2. Características del tumor	p. 105
3.3. Diagnóstico	p. 107
3.4. Tratamiento	p. 110
<b>4. SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA</b>	<b>p. 111</b>
4.1. SEGUIMIENTO	p. 111
4.1.1. Linfedema	p. 112
4.1.2. Recidiva local	p. 113
4.1.3. Metástasis a distancia	p. 113
4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	p. 115
4.2.1. Supervivencia global	p. 115
4.2.2. Supervivencia libre de enfermedad	p. 118
4.2.3. Variables asociadas con la supervivencia	p. 120
<b><u>V. DISCUSIÓN</u></b>	<b>p. 124</b>
<b>1. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA</b>	p. 125
<b>2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR</b>	p. 128
2.1. Clasificación TNM	p. 128
2.2. Histología	p. 130
2.3. Marcadores biológicos	p. 131
<b>3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA</b>	p. 135
3.1. Motivo de consulta y tipo de diagnóstico	p. 136
3.2. Pruebas complementarias	p. 137

3.3. Clasificación TNM clínica / TNM patológica	p. 140
<b>4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA</b>	p. 142
4.1. Técnica quirúrgica	p. 142
4.2. Aislamiento ganglionar	p. 143
4.3. Tratamiento adyuvante	p. 144
4.4. Tratamiento en la mujer anciana	p. 147
4.4.1. Correlación con las guías de tratamiento	p. 147
4.4.2. Comorbilidad y tratamiento en la mujer anciana	p. 149
<b>5. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA</b>	p. 150
5.1. Linfedema	p. 150
5.2. Recidiva local	p. 152
5.3. Metástasis a distancia	p. 153
<b>6. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA</b>	p. 154
 <b>VI. <u>CONCLUSIONES</u></b>	 <b>p. 157</b>
 <b>VII. <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	 <b>p. 158</b>

## **RELACIÓN DE ABREVIATURAS**

<b>ACS</b>	Asociación Americana contra el Cáncer
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>BAG</b>	Biopsia con Aguja Gruesa
<b>BIRADS</b>	Breast Imaging Reporting And Data System
<b>CIE-10</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión
<b>EGI</b>	Evaluación Geriátrica Integral
<b>GC</b>	Ganglio Centinela
<b>HT</b>	Hormonoterapia
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>IHQ</b>	Inmunohistoquímica
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>ITCs</b>	Isolated Tumor Cells (Células Tumorales Aisladas)
<b>MRM</b>	Mastectomía Radical Modificada
<b>MMSS</b>	Miembro Superior
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAAF</b>	Punción-Aspiración con Aguja Fina
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa)
<b>PET</b>	Tomografía por Emisión de Positrones
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RE</b>	Receptor Estrogénico
<b>RH</b>	Receptores Hormonales
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>RP</b>	Receptor de Progesterona
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SEDIM</b>	Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama
<b>SG</b>	Supervivencia Global
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>SLE</b>	Supervivencia Libre de Enfermedad
<b>TC</b>	Tomografía Computerizada
<b>TSI</b>	Tarjeta Sanitaria Individual
<b>UICC</b>	Unión Internacional Contra el Cáncer



## **RELACIÓN DE TABLAS**

<b>Tabla I.1.</b> Tipos histológicos de cáncer de mama y pronóstico asociado a los mismos	p. 10
<b>Tabla I.2.</b> Clasificación del tumor	p. 13
<b>Tabla I.3.</b> Clasificación ganglionar	p. 14
<b>Tabla I.4.</b> Clasificación de las metástasis a distancia	p. 15
<b>Tabla I.5.</b> Clasificación por estadios.	p. 15
<b>Tabla I.6.</b> Resumen de las distintas técnicas de mastectomía descritas.	p. 21
<b>Tabla I.7.</b> Resumen de las peculiaridades clinicobiológicas del cáncer de mama en la mujer anciana con respecto a las jóvenes.	p. 29
<b>Tabla I.8.</b> Recomendaciones para el diagnóstico de las pacientes ancianas con cáncer de mama	p. 33
<b>Tabla I.9.</b> Parámetros básicos de la Evaluación Geriátrica Integral (EGI) recomendada para las pacientes ancianas con cáncer de mama	p. 35
<b>Tabla I.10.</b> Recomendaciones para el tratamiento de las pacientes ancianas con cáncer de mama	p. 38
<b>Tabla I.11.</b> Algoritmo terapéutico básico para las pacientes con cáncer de mama a partir de los 70 años	p. 40
<b>Tabla I.12.</b> Recomendaciones para terapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable	p. 43
<b>Tabla III.1.</b> Localización tumoral agrupada, según sexo, en el área 11	p. 49
<b>Tabla III.2.</b> Sistema de clasificación de Nottingham de los grados histológicos en el cáncer de mama	p. 54
<b>Tabla III.3.</b> Marcadores biológicos del cáncer de mama	p. 55
<b>Tabla III.4.</b> Indicaciones para la realización de mamografía propuestas por la SEDIM	p. 57
<b>Tabla III.5.</b> Categorías de la evaluación BIRADS	p. 58
<b>Tabla III.6.</b> Indicaciones para la realización de ecografía mamaria	p. 59
<b>Tabla III.7.</b> Guías para el tratamiento del cáncer de mama	p. 62
<b>Tabla III.8.</b> Índice de comorbilidad de Charlson	p. 64
<b>Tabla III.9.</b> Esquema de seguimiento para el cáncer de mama	p. 65
<b>Tabla III.10.</b> Grados de linfedema	p. 67
<b>Tabla IV.1.</b> Clasificación TNM	p. 72
<b>Tabla IV.2.</b> Tipos histológicos	p. 73
<b>Tabla IV.3.</b> Grado de diferenciación tumoral	p. 73

<b>Tabla IV.4.</b> Expresión de receptores hormonales	p. 74
<b>Tabla IV.5.</b> Motivo de consulta	p. 75
<b>Tabla IV.6.</b> Tipo de diagnóstico	p. 76
<b>Tabla IV.7.</b> Relación T clínico / T patológico	p. 77
<b>Tabla IV.8.</b> Relación N clínico / N patológico	p. 78
<b>Tabla IV.9.</b> Relación entre el estadio clínico y el patológico	p. 78
<b>Tabla IV.10.</b> Técnica quirúrgica	p. 79
<b>Tabla IV.11.</b> Análisis ganglionar	p. 79
<b>Tabla IV.12.</b> Tratamiento adyuvante	p. 80
<b>Tabla IV.13.</b> Factores de riesgo en el grupo A (<70 años)	p. 81
<b>Tabla IV.14.</b> Clasificación TNM para el grupo A (<70 años)	p. 82
<b>Tabla IV.15.</b> Tipos histológicos del grupo A (<70 años)	p. 83
<b>Tabla IV.16.</b> Grados de diferenciación tumoral en el grupo A (<70 años)	p. 84
<b>Tabla IV.17.</b> Receptores hormonales en el grupo A (<70 años)	p. 84
<b>Tabla IV.18.</b> Motivo de consulta en el grupo A (<70 años)	p. 85
<b>Tabla IV.19.</b> Tipo de diagnóstico en el grupo A (<70 años)	p. 86
<b>Tabla IV.20.</b> Relación T clínico / T patológico en el grupo A (<70 años)	p. 87
<b>Tabla IV.21.</b> Relación N clínico / N patológico en el grupo A (<70 años)	p. 87
<b>Tabla IV.22.</b> Relación entre el estadio clínico y patológico en el grupo A (<70 años)	p. 88
<b>Tabla IV.23.</b> Técnica quirúrgica en el grupo A (<70 años)	p. 88
<b>Tabla IV.24.</b> Aislamiento ganglionar en el grupo A (<70 años)	p. 89
<b>Tabla IV.25.</b> Tratamiento adyuvante en el grupo A (<70 años)	p. 89
<b>Tabla IV.26.</b> Factores de riesgo en el grupo B (≥ 70 años)	p. 90
<b>Tabla IV.27.</b> Clasificación TNM en el grupo B (≥ 70 años)	p. 91
<b>Tabla IV.28.</b> Tipos histológicos en el grupo B (≥ 70 años)	p. 92
<b>Tabla IV.29.</b> Grado de diferenciación tumoral en el grupo B (≥ 70 años)	p. 93
<b>Tabla IV.30.</b> Receptores hormonales en el grupo B (≥ 70 años)	p. 93
<b>Tabla IV.31.</b> Motivo de consulta en el grupo B (≥ 70 años)	p. 94
<b>Tabla IV.32.</b> Tipo de diagnóstico en el grupo B (≥ 70 años)	p. 95
<b>Tabla IV.33.</b> Relación T clínico / T patológico en el grupo B (≥ 70 años)	p. 96
<b>Tabla IV.34.</b> Relación N clínico / N patológico en el grupo B (≥ 70 años)	p. 96
<b>Tabla IV.35.</b> Relación entre el estadio clínico y patológico en el grupo B (≥ 70 años)	p. 96
<b>Tabla IV.36.</b> Técnica quirúrgica en el grupo B (≥ 70 años)	p. 97
<b>Tabla IV.37.</b> Aislamiento ganglionar en el grupo B (≥ 70 años)	p. 97

<b>Tabla IV.38.</b> Tratamiento adyuvante en el grupo B ( $\geq 70$ años)	p. 98
<b>Tabla IV.39.</b> Correlación con las guías de tratamiento (cirugía conservadora) en la mujer anciana	p. 99
<b>Tabla IV.40.</b> Correlación con las guías de tratamiento (hormonoterapia) en la mujer anciana	p. 100
<b>Tabla IV.41.</b> Correlación con las guías de tratamiento (radioterapia) en la mujer anciana	p. 101
<b>Tabla IV.42.</b> Correlación con las guías de tratamiento (quimioterapia) en la mujer anciana	p. 102
<b>Tabla IV.43.</b> Relación entre la comorbilidad y el tipo de tratamiento adyuvante en la mujer anciana	p. 103
<b>Tabla IV.44.</b> Análisis comparativo de los factores de riesgo del cáncer de mama	p. 104
<b>Tabla IV.45.</b> Análisis comparativo de las características del tumor del cáncer de mama	p. 106
<b>Tabla IV.46.</b> Análisis comparativo de los marcadores biológicos del cáncer de mama (inmunohistoquímica)	p. 107
<b>Tabla IV.47.</b> Análisis comparativo del diagnóstico del cáncer de mama	p. 109
<b>Tabla IV.48.</b> Microcalcificaciones en relación con el tipo de diagnóstico del cáncer de mama.	p. 110
<b>Tabla IV.49.</b> Análisis comparativo del tratamiento del cáncer de mama	p. 110
<b>Tabla IV.50.</b> Análisis comparativo del tratamiento adyuvante del cáncer de mama	p. 111
<b>Tabla IV.51.</b> Grados de linfedema	p. 112
<b>Tabla IV.52.</b> Estudio descriptivo por grupos de edad de las metástasis a distancia del cáncer de mama	p. 114
<b>Tabla IV.53.</b> Análisis comparativo de las metástasis a distancia	p. 115
<b>Tabla IV.54.</b> Supervivencia global estimada en intervalos de tiempo	p. 116
<b>Tabla IV.55.</b> Supervivencia global estimada en intervalos de tiempo por grupos de edad	p. 117
<b>Tabla IV.56.</b> Supervivencia libre de enfermedad estimada en intervalos de tiempo	p. 119
<b>Tabla IV.57.</b> Supervivencia libre de enfermedad estimada en intervalos de tiempo por grupos de edad	p. 120
<b>Tabla IV.58.</b> Relación de las variables que presentan significación estadística en el análisis de supervivencia	p. 121

<b>Tabla IV.59.</b> Relación de las variables que presentan significación estadística en el análisis de supervivencia en el grupo A (<70 años)	p. 122
<b>Tabla IV.60.</b> Relación de las variables que presentan significación estadística en el análisis de supervivencia en el grupo B (≥70 años)	p. 123
<b>Tabla V.1.</b> Clasificación TNM clínica / TNM patológica	p. 141

## **RELACIÓN DE FIGURAS**

<b>Figura I.1.</b> Niveles ganglionares de Berg	p. 2
<b>Figura I.2.</b> Incidencia de distintos tipos de cáncer en ambos sexos en la Unión Europea	p. 5
<b>Figura I.3.</b> Mortalidad de los distintos tipos de cáncer en ambos sexos en la Unión Europea	p. 5
<b>Figura I.4.</b> Distribución por percentiles de la esperanza de vida de las mujeres estadounidenses en edades seleccionadas	p. 27
<b>Figura I.5.</b> Curva de incidencia ajustada a la edad para el cáncer invasivo de mama.	p. 28
<b>Figura I.6.</b> Incidencia en función de la edad de las patologías concomitantes más frecuentes	p. 36
<b>Figura III.1.</b> Mapa de distribución del área 11	p. 47
<b>Figura III.2.</b> Pirámide de población del área 11 (año 2007)	p. 48
<b>Figura III.3.</b> Localización tumoral agrupada. Distribución por sexo de los tumores más frecuentes	p. 49
<b>Figura III.4.</b> Primeras causas de mortalidad por cáncer en el área 11 (año 2003)	p. 51
<b>Figura IV.1.</b> Supervivencia global actuarial del cáncer de mama	p. 116
<b>Figura IV.2.</b> Supervivencia global actuarial por grupos de edad	p. 117
<b>Figura IV.3.</b> Supervivencia libre de enfermedad	p. 118
<b>Figura IV.4.</b> Supervivencia libre de enfermedad por grupos de edad	p. 119

## **I. INTRODUCCIÓN**

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1. EL CÁNCER DE MAMA. GENERALIDADES.**

#### **1.1 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA MAMA**

Las glándulas mamarias están situadas en la pared anterior del tórax, alojadas en la fascia superficial de la misma, y se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla (inclusive) y horizontalmente, desde el esternón a la línea axilar media. En su cara posterior se apoya sobre la fascia profunda que contiene los músculos pectorales mayor y menor y, lateralmente, se relaciona con el músculo serrato mayor.

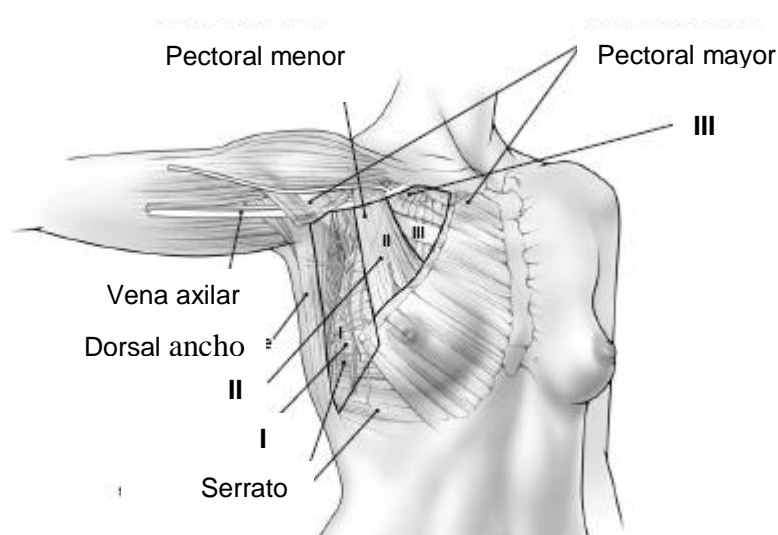
La mama está compuesta por 15 a 20 lóbulos de tejido glandular túbulo-alveolar separados por bandas fibrosas de tejido conectivo, en forma radiada, que alcanzan la dermis formando los ligamentos suspensorios de Cooper. Cada lóbulo, revestido por epitelio escamoso estratificado, está compuesto por múltiples lobulillos conectados por tejido areolar, vasos sanguíneos y conductos, y a su vez, los lobulillos, recubiertos por epitelio cilíndrico, están constituidos por conjuntos de alveolos que se abren a múltiples conductos galactóforos. Estos pequeños conductos se unen para formar otros mayores y, finalmente, se forma un conducto simple para cada lóbulo o conducto galactóforo principal que tiene su propia salida en el pezón. El tejido adiposo se distribuye preglandularmente, en las celdas adiposas de Duret, y también retroglandular (Madden 1972).

El aporte arterial de la mama se establece por ramas perforantes de la mamaria interna, ramas perforantes laterales de las intercostales posteriores y ramas de la arteria axilar. El sistema venoso sigue el mismo patrón que el arterial describiendo un círculo anastomótico alrededor de la base de los pezones (círculo venoso de Haller).

En lo que al flujo linfático se refiere, podemos describir dos redes linfáticas mamarias: el plexo superficial o papilar avalvular, que se enlaza mediante linfáticos verticales con un vasto laberinto de linfáticos subdérmicos valvulares. Ambos confluyen centralmente con el plexo subareolar en comunicación con

los linfáticos galactofóricos. En condiciones normales, la vía linfática principal de la mama se realiza por dos colectores que, nacidos del plexo subareolar discurren latero-cranealmente para alcanzar la axila. Así, la afectación ganglionar se lleva a cabo de una manera escalonada y progresiva desde los grupos periféricos a los centrales y subclaviculares del ápice axilar. En condiciones patológicas y como consecuencia de la obstrucción del flujo por procesos inflamatorios o neoplásicos, la linfa puede soslayar los ganglios afectos y originar una inversión del flujo, caminar por canales anastomóticos u ocasionar un drenaje multidireccional. Existen rutas de drenaje alternativas, como la transpectoral, la supraclavicular, mamaria interna o hacia la axila contralateral. A pesar de ello, la dirección preferente del drenaje linfático de todos los cuadrantes mamarios es hacia los ganglios axilares (Halsted 1907).

La axila representa una parte fundamental de la cirugía en la patología mamaria. Constituye un compartimento en forma de pirámide truncada cuadrangular, que contiene el paquete vasculonervioso destinado a la extremidad superior y los ganglios linfáticos que, inmersos en un denso tejido célula-adiposo, habrán de ser extirpados en el abordaje oncológico de la mama. Con el fin de simplificar la localización de los grupos ganglionares, se elabora una clasificación de los mismos basada en su situación axilar con respecto al pectoral menor. Así, se establecen tres niveles (figura I.1): nivel I, para los ganglios inferiores y laterales al pectoral menor; nivel II, para los de localización retromuscular; y nivel III, para los ganglios de situación medial y superior (Berg 1955).



**Figura I.1.** Niveles ganglionares de Berg



El desarrollo mamario está relacionado con la edad y requiere la acción coordinada de una serie de hormonas que afectan a la función reproductora. El crecimiento ductal es promovido por los estrógenos, el lóbulo-alveolar por la progesterona y la prolactina, y la lactancia, que constituye la función principal de esta glándula, está regulada por la prolactina. A partir de los 40 años y sobre todo durante la menopausia, se inician cambios atróficos con sustitución del componente glandular por grasa y tejido conectivo (involución postmenopáusica). Durante cada ciclo menstrual se producen cambios estructurales bajo la influencia y el control de los niveles hormonales ováricos, igual que ocurre durante el embarazo y la lactancia. Así, la fisiología de la mama depende de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario y de la compleja interacción del tejido mamario con las distintas hormonas para su correcto funcionamiento (Howard y Gusterson 2000).

## **1.2 CARCINOGENESIS**

La carcinogénesis constituye un proceso complejo que implica un gran número de alteraciones a nivel molecular. De ahí la enorme heterogeneidad y variabilidad, tanto morfológica como pronóstica, de los distintos tipos de tumores.

La formación de un tumor resulta de la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que lo forman. Estos cambios pueden clasificarse dentro de dos grupos: alteraciones en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de los genes. Así, la mayoría de los cánceres aparecen como consecuencia de mutaciones a nivel somático, aunque un pequeño porcentaje (5-10%) tiene un componente hereditario que deriva de mutaciones germinales que contribuyen al inicio de la carcinogénesis (Knudson 2002).

El cáncer se caracteriza por un crecimiento excesivo y descontrolado de un grupo de células que invaden y provocan daño en distintos tejidos y órganos. Su desarrollo es debido a dos clases diferentes de genes: oncogenes y genes supresores de tumores. Los oncogenes constituyen variantes alteradas de

genes implicados principalmente en el crecimiento y proliferación celular. Los genes supresores se encargan de inhibir el crecimiento celular, promover la apoptosis o bien pueden dar lugar a la inestabilidad genómica y, por lo tanto, a un aumento general de la velocidad de mutación y al desarrollo del cáncer. La existencia en un individuo de una alteración en cualquiera de estos grupos de genes tiene como consecuencia un incremento del riesgo para desarrollar uno o más tipos de cáncer (Kinzler y Vogelstein 1997).

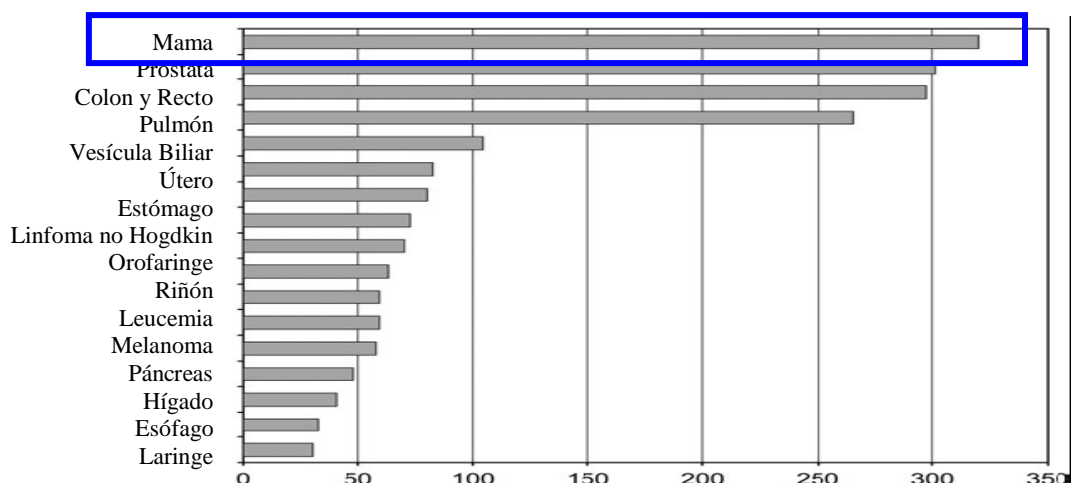
### **1.3 EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer ocupa el segundo lugar dentro de las causas de muerte en los países civilizados, tras las enfermedades cardiovasculares.

En la mujer, el cáncer de mama constituye la forma más común de cáncer en el mundo, y es responsable de uno de los diez millones estimados de neoplasias que se diagnostican cada año en ambos sexos en todo el mundo (Bray et al. 2004). Se calcula que aproximadamente una de cada diez mujeres desarrollará este tipo de neoplasia a lo largo de su vida.

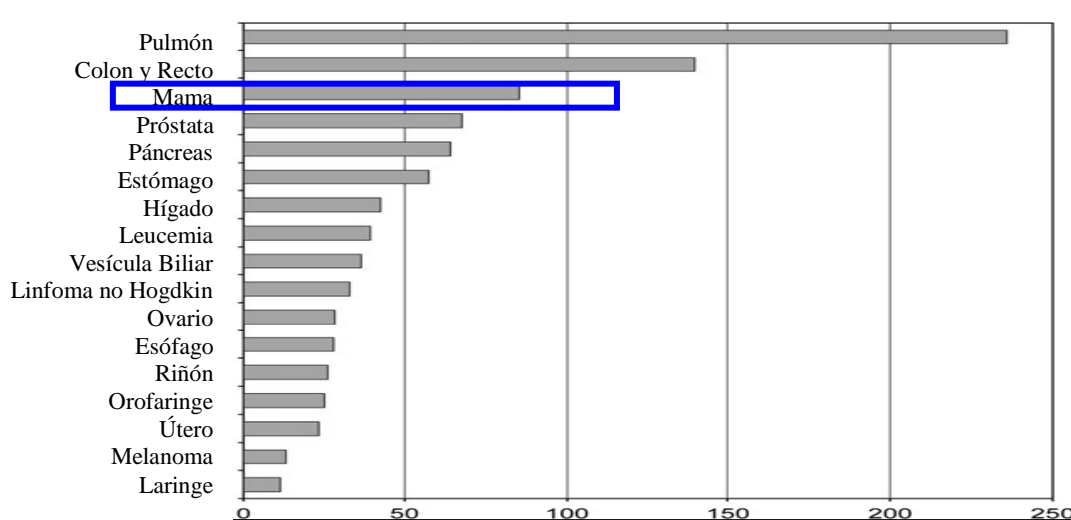
En las figuras I.2 y I.3 se presenta la incidencia de los distintos tipos de cáncer y la mortalidad estimada por cáncer en ambos sexos en la Unión Europea en el año 2006. Los últimos datos publicados (de 2006) recogen una incidencia en Europa de 319.900 casos (30,9% del total) y una mortalidad de 85.300 casos (16,7%), situando al cáncer de mama como la tercera causa de muerte por cáncer y la causa más frecuente en la mujer (Ferlay et al. 2007).

En España, se diagnostican anualmente unos 16.000 casos de cáncer de mama y esta patología es causante de la muerte de casi 6.000 mujeres al año. La incidencia se ha incrementado en los últimos años a razón de un 1-2% anual (López-Abente 2002).



**Figura I.2.** Incidencia de distintos tipos de cáncer en ambos sexos en la Unión Europea (Ferlay et al. 2007).

(Se marca en negrita la posición que ocupa el cáncer de mama)



**Figura I.3.** Mortalidad de los distintos tipos de cáncer en ambos sexos en la Unión Europea (Ferlay et al. 2007).

(Se marca en negrita la posición que ocupa el cáncer de mama)

## 1.4 ETIOLOGÍA

La etiología del cáncer de mama es multifactorial y su aparición constituye la etapa final de una compleja secuencia de fenómenos celulares y moleculares.

El riesgo de padecer esta enfermedad viene determinado por una serie de factores ambientales y otros relacionados con el estilo de vida (culturales, dietéticos). Esto justifica, por una lado, la variación geográfica en cuanto a incidencia y mortalidad observada entre los diferentes países, y por otro, el hecho de que las tasas de incidencia se igualen en las poblaciones emigrantes en una o dos generaciones (Althuis et al. 2005). La mayor parte de estos factores de riesgo se asocian a un riesgo moderado y, aunque no son en sí mismos causantes de la enfermedad, incrementan las posibilidades de que aparezca.

### 1.4.1 Factores de riesgo.

- **Sexo:** Considerado el factor de riesgo más importante. El 99% de los cánceres de mama se presentan en mujeres (Clemons y Goss 2001).
- **Edad:** Después del sexo, el segundo factor más relevante. La incidencia del cáncer de mama se incrementa progresivamente con la edad. La mayoría se desarrollan por encima de los 40 años alcanzando una gráfica en meseta en la premenopausia, entre los 45-55 años, con un nuevo pico de incidencia entre los 75-79 años. La edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 60 años (Mahoney et al. 2008).
- **Antecedentes familiares:** Las mujeres con un familiar de primer grado que padece cáncer de mama duplican el riesgo de presentar esta enfermedad. Este se incrementa a su vez si los parientes afectos desarrollaron el cáncer a edad temprana, de tal forma que se multiplica por tres cuando aparece antes de los 40 años. En el caso de presentar un familiar con cáncer de mama bilateral, a efectos de antecedentes familiares, se considera como tener dos familiares con esta patología (Cuzick 2008).

□ *Antecedentes personales de cáncer:* Los antecedentes de cáncer de ovario, endometrio, próstata y colon se han relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de mama. Asimismo, las mujeres que ya han tenido cáncer de mama presentan un riesgo 5 veces mayor que la población general de desarrollar la enfermedad en la mama contralateral (McPherson et al. 2000).

□ *Antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama:* La hiperplasia ductal o lobulillar con atipias se traduce en un riesgo relativo (RR) de 4-5 para la aparición de cáncer de mama, mientras que la hiperplasia epitelial típica se asocia con un RR de 1-2 (Cuzick 2008). Las lesiones no proliferativas, incluyendo los cambios histológicos involutivos, no condicionan un aumento del riesgo de cáncer.

□ *Factores reproductivos y hormonales:* El cáncer de mama se ha relacionado de forma directa con la exposición a las hormonas reproductoras femeninas. De este modo, situaciones como la menarquia precoz (<12 años), la menopausia tardía (>50 años) o la nuliparidad incrementan el RR de padecer esta enfermedad (Clavel-Chapelon et al. 2002). Este hecho viene determinado por una mayor exposición del tejido glandular mamario al estímulo estrogénico, que cesa con el embarazo y la lactancia materna, siendo así esta última considerada como factor reductor de riesgo. El proceso de diferenciación que experimenta la glándula mamaria durante el embarazo confiere cierta resistencia frente a la transformación neoplásica, que se hace más evidente cuando este se produce antes de los 20-25 años, disminuyendo el riesgo hasta un 50% en relación con las nulíparas (Russo et al. 2005).

□ *Hábitos y factores dietéticos:* El alcohol, el tabaco y el estrés se han relacionado con un incremento del riesgo, pero hoy en día no se dispone de datos que demuestren una asociación directa. Sí se ha demostrado que la obesidad se relaciona con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama fundamentalmente en mujeres postmenopáusicas. Por otro lado, un elevado volumen de tejido adiposo se asocia con elevados niveles de estrógenos séricos debido a la transformación de los andrógenos en dicho tejido y, por

tanto, con una mayor exposición del tejido mamario a la acción hormonal (Dignam et al. 2003).

□ *Radiaciones ionizantes:* Hasta los 40-45 años la exposición a radiaciones ionizantes se asocia con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, situándose la máxima vulnerabilidad en la época prepuberal, entre los 10 y los 14 años (Ronckers et al. 2005). Más controvertida es la relación con la irradiación a dosis reducidas, como pueden ser las pruebas de imagen (mamografías, radiografías, tomografía computerizada).

## 1.5 FACTORES PRONÓSTICOS

El cáncer de mama constituye una patología muy heterogénea, con una historia natural diferente entre los distintos tipos de tumores y los pacientes que la padecen. Así, se establecen una serie de factores pronósticos que van a proporcionar información objetiva acerca del tumor o del paciente, influyendo directamente en la evolución natural de la enfermedad y permitiendo predecir los resultados de su seguimiento (Hawkins et al. 2002). Para que sea aplicable a la práctica clínica, un factor pronóstico debe estar validado y su cuantificación debe ser sencilla, estandarizada y reproducible por diferentes investigadores. Aunque existe una interacción dinámica entre todos ellos, podemos clasificarlos en dos grupos:

1) Factores dependientes del tumor, que por un lado miden la extensión anatómica en el momento del diagnóstico y por otro analizan su potencial de crecimiento y agresividad.

2) Factores dependientes del paciente, como la raza, la edad, la comorbilidad y el nivel socioeconómico.

### 1.5.1 Factores pronósticos dependientes del tumor.

□ *Afectación ganglionar:* Representa el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, tanto para la supervivencia global de los pacientes como para la supervivencia libre de enfermedad. Para su diagnóstico requiere del estudio anatomopatológico de los ganglios tras linfadenectomía o biopsia selectiva del ganglio centinela. Dada su relevancia, otros métodos no disponen de la sensibilidad y especificidad necesaria. La presencia de metástasis ganglionares axilares es un indicador de posibles metástasis a distancia, lo que ensombrece el pronóstico. Del mismo modo, el pronóstico empeora si existe invasión extracapsular ganglionar, cuatro o más ganglios afectados o afectación de los niveles anatómicos axilares II y III (Soerjomataram et al. 2008).

□ *Tamaño tumoral:* Constituye el segundo factor pronóstico en importancia después de la afectación ganglionar. Existe una relación directamente proporcional entre el tamaño tumoral, el grado de invasión ganglionar y la posibilidad de enfermedad a distancia, así como una relación inversa con la supervivencia de los pacientes. El riesgo de recurrencia a los 20 años en tumores menores de 1 cm es del 10-12%, alcanzando el 50% en aquellos tumores con un tamaño entre 4-4,9 cm (Rampaul et al. 2001).

También se utiliza como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante: ante tumores mayores de 1-2 cm se aconseja asociar tratamiento (hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia).

□ *Tipo histológico:* El 75 % de los tumores de mama son carcinomas ductales. Según el tipo histológico, estos tumores pueden agruparse en categorías, cada una de ellas con distinto pronóstico: excelente, bueno, intermedio y malo (tabla I.1).

**Tabla I.1.** Tipos histológicos de cáncer de mama y pronóstico asociado a los mismos (Olier Gárate y cols. 2009).

**TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE MAMA Y PRONÓSTICO ASOCIADO**

<b>Pronóstico excelente</b> (SG a 10 años >80%)	Carcinoma tubular puro
	Carcinoma cribiforme
	Carcinoma mucinoso
	Carcinoma tubulolobulillar
	Carcinoma adenoide-quístico
<b>Pronóstico bueno</b> (SG a 10 años 60-80%)	Carcinoma tubular mixto
	Carcinoma lobulillar clásico
<b>Pronóstico intermedio</b> (SG a 10 años 50-60%)	Carcinoma medular
	Carcinoma lobulillar, variante
<b>Pronóstico malo</b> (SG a 10 años <50%)	Carcinoma ductal infiltrante
	Carcinoma lobulillar, pleomórfico
	Carcinoma micropapilar infiltrante

SG= Supervivencia Global

□ *Grado histológico:* La diferenciación histológica, basada en las características histopatológicas y estructurales, se ha relacionado tanto con la supervivencia como con la tasa de recidiva de la enfermedad. Los tumores de alto grado (poco diferenciados) son los de peor pronóstico, con una supervivencia a los 10 años <45% (Ignatiadis y Sotiriou 2008).

Es un factor pronóstico fundamental en pacientes con ganglios negativos y, junto con el tamaño tumoral, permite tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante (Schnitt 2001).

□ *Expresión de receptores hormonales:* Su importancia radica en que el cáncer de mama es un tumor hormonodependiente, sobre todo en la mujer postmenopáusica. Los tumores de bajo grado o bien diferenciados suelen expresar receptores hormonales, mientras que en los de alto grado estos receptores son, por lo general, negativos (Simpson et al. 2005). Este hecho se relaciona con la supervivencia, pues se ha comprobado que esta es mayor, de forma global y tras recurrencia tumoral, en el grupo de mujeres con receptores positivos.



También representa un excelente factor predictivo de respuesta al tratamiento. Su positividad permite discriminar aquellas pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento hormonal, del mismo modo que la negatividad de uno de ellos (progesterona o estrógenos), se asocia a una probabilidad reducida de respuesta a la hormonoterapia (Schnitt 2006).

□ *Índices de proliferación celular:* La capacidad de las células para dividirse define, al menos en parte, la posibilidad de crecimiento y diseminación de un tumor. Existen diferentes técnicas para evaluar la proporción de células en fase de proliferación, siendo estos marcadores un instrumento indirecto útil para estimar el grado de agresividad del tumor (Hayes et al. 2001). Se ha investigado sobre el índice mitótico, la determinación de la fase S, pero los que en la actualidad tienen mayor utilidad son dos anticuerpos: el MIB-1 (monoclonal) y el Ki-67 (policlonal). Se unen a un antígeno celular expresado en fase G1 tardía, S, M y G2, permitiendo la estimación de la capacidad proliferativa del tumor. Una expresión elevada de estos marcadores se asocia a un peor pronóstico (Urruticoechea et al. 2005). También pueden servir para medir el grado de respuesta a la quimioterapia. (Petit et al. 2004).

□ *Reguladores del ciclo celular:* La proteína p53 regula la división celular, de tal forma que en células normales evita la mitosis cuando estas contienen ADN dañado. La mutación en el gen supresor que la codifica aparece en el 20-30% de los cánceres de mama. Su sobreexpresión se traduce en un incremento de la proliferación celular y se asocia a resistencias al tratamiento quimioterápico y a un peor pronóstico (Reed et al. 2000).

□ *Expresión de receptores de factor de crecimiento epidérmico:* El receptor transmembrana cerB-2, codificado por el oncogen HER-2/neu (cerB-2), es una glicoproteína con actividad tirosín-quinasa de la familia del factor de crecimiento epidérmico humano. Su sobreexpresión ocurre entre el 15-30% de los carcinomas de mama y se correlaciona con tumores de alto grado histológico, con receptores hormonales negativos y resistentes a la hormonoterapia. Así, se asocia con un peor pronóstico independientemente de la afectación ganglionar (Howard et al. 2004).

□ *ESTADIFICACIÓN:*

Hoy en día el sistema de estadificación más utilizado y con significado pronóstico demostrado es el conocido como TNM. Elaborado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), fue actualizado por última vez en la revisión del año 2002, lo que se corresponde con la 6ª edición (Singletary y Conolly 2006). Intenta establecer una nomenclatura común que va a permitir unificar los criterios que suponen el punto de partida a la hora de indicar una línea de tratamiento (Singletary et al. 2002). Con respecto a la clasificación previa de 1997, incorpora modificaciones que ayudan a realizar una clasificación más minuciosa de este tipo de tumores. Entre los cambios más significativos se encuentra la distinción entre micrometástasis y células tumorales aisladas (ITCs: isolated tumor cells) identificables por inmunohistoquímica o con hematoxilina-eosina (Connolly 2006).

A pesar de ello, el sistema no es perfecto y, en la actualidad, se continúa trabajando, fundamentalmente desde el punto de vista molecular, con el fin de determinar nuevos parámetros que lo complementen y que, por tanto, contribuyan a su mejora.

En las siguientes tablas (I.2 – I.5) se exponen detalladamente los contenidos de la 6ª edición de la clasificación TNM, incluyendo las modificaciones previamente mencionadas.

**Tabla I.2.** Clasificación del tumor (Singletary y Connolly 2006).**CLASIFICACIÓN DEL TUMOR**

<u>Tumor (T y pT)</u>	<u>Descripción</u>
Tx	El primario no se puede medir
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 2$ cm de diámetro máximo:
T1 mic	Microinvasión $\leq 0,1$ cm
T1a	$> 0,1$ cm pero $\leq 0,5$ cm
T1b	$> 0,5$ cm pero $\leq 1,0$ cm
T1c	$> 1,0$ cm pero $\leq 2,0$ cm
T2	Tumor $> 2,0$ cm pero $\leq 5,0$ cm de diámetro máximo
T3	Tumor $> 5,0$ cm
T4	Tumor de cualquier tamaño que se extienda a piel o pared torácica (costillas, músculos intercostales y serrato, excepto pectoral mayor)
T4a	Extensión a pared torácica
T4b	Edema o ulceración de piel o nódulos dérmicos satélites
T4c	Extensión a ambos (4a y 4b)
T4d	Carcinoma inflamatorio

- Clasificación sólo para carcinomas. La categoría T sólo se refiere al componente invasor. En cáncer sincrónico se valora la T más alta. En caso de duda la T más baja.

Tabla I.3. Clasificación ganglionar (Singletary y Connolly 2006).

## CLASIFICACIÓN GANGLIONAR

<u>Clínica (N)</u>	<u>Patológica (pN)</u>
<b>Nx</b> No se pueden clasificar	<b>pNx</b> No se pueden clasificar
<b>N0</b> Ganglios regionales sin metástasis	<b>pN0</b> Ganglios regionales sin metástasis histológicas, sin más estudios <i>pN0 (i-)</i> IHQ negativa <i>pN0 (i+)</i> IHQ positiva <i>pN0 (mol-)</i> PCR negativa <i>pN0 (mol+)</i> PCR positiva
<b>N1</b> Metástasis en ganglios axilares móviles ipsilaterales	<b>pN1</b> Micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o metástasis en ganglios centinela de mamaria interna <i>pN1mi</i> Micrometástasis (>0,2mm pero ≤ 2mm) <i>pN1a</i> Metástasis en 1-3 ganglios axilares <i>pN1b</i> Metástasis en GC mamaria interna <i>pN1c</i> Metástasis en 1-3 ganglios axilares y metástasis en GC mamaria interna
<b>N2</b> Ganglios axilares metastásicos fijos entre sí o a otras estructuras, o clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilares <i>N2a</i> Ganglios axilares metastásicos fijos entre sí o a otras estructuras <i>N2b</i> Metástasis sólo clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilares	<b>pN2</b> Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares, o clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de metástasis axilares <i>pN2a</i> Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares <i>pN2b</i> Metástasis sólo clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de metástasis axilares
<b>N3</b> Metástasis ipsilaterales infraclaviculares o clínicamente aparentes en mamaria interna y evidencia clínica de metástasis axilares, o metástasis supraclaviculares <i>N3a</i> Metástasis ipsilaterales infraclaviculares y evidencia clínica de metástasis axilares <i>N3b</i> Metástasis ipsilaterales clínicamente aparentes en mamaria interna y evidencia clínica de metástasis axilares <i>N3c</i> Metástasis supraclaviculares	<b>pN3</b> Metástasis en ≥10 ganglios axilares, o ganglios infraclaviculares, o metástasis clínicamente aparentes en mamaria interna con 1-3 metástasis axilares, o metástasis en GC de mamaria interna y >3 ganglios axilares con metástasis, o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales <i>pN3a</i> Metástasis en ≥10 ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares <i>pN3b</i> Metástasis clínicamente aparentes en mamaria interna con 1-3 metástasis axilares, o metástasis en GC de mamaria interna y >3 ganglios axilares con metástasis <i>pN3c</i> Metástasis supraclaviculares

- La clasificación basada sólo en la biopsia del ganglio centinela (GC) sin disección axilar posterior se debe designar con (sn) como “sentinel node”.

IHQ: inmunohistoquímica; PCR: técnica de biología molecular (Polymerase Chain Reaction).

**Tabla I.4.** Clasificación de las metástasis a distancia (Singletary y Connolly 2006).**CLASIFICACIÓN DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA**

<u>Metástasis</u>	<u>Descripción</u>
<b>Mx</b>	No se pueden medir o evaluar
<b>M0</b>	No se evidencian metástasis a distancia
<b>M1</b>	Se evidencian metástasis a distancia

**Tabla I.5.:** Estadificación TNM de la 6ª edición de la UICC y AJCC (Singletary y Connolly 2006).**ESTADIOS TNM ( UICC/AJCC, 2002)**

<u>Estadio</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>Estadio IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

**1.5.2 Factores pronósticos dependientes del paciente.**

- *Edad*: las mujeres muy jóvenes al diagnóstico, especialmente las menores de 35 años, presentan un peor pronóstico que aquellas mayores de 70 años, vinculando mayor frecuencia de tumores agresivos, más indiferenciados, con

afectación ganglionar y receptores hormonales negativos e incluso mayor riesgo de recidiva local tras cirugía conservadora.

- *Comorbilidad*: la presencia de patología añadida al diagnóstico de cáncer de mama confiere peor pronóstico, con disminución de la supervivencia global, especialmente enfermedades cardiovasculares, segundas neoplasias y diabetes mellitus, todas ellas más frecuentes según aumenta la edad de la paciente.

- *Nivel socioeconómico y raza*: las mujeres con menor nivel socioeconómico presentan peor pronóstico, quizá de forma secundaria a un peor acceso hospitalario, mayor tiempo hasta el diagnóstico y mayor dificultad para establecer tratamientos de larga duración. La raza negra presenta peor pronóstico que la caucásica, probablemente debido a diferencias en el estilo de vida, comorbilidad y susceptibilidad genética (subtipo molecular), que pueden influir en la agresividad del tumor.

## **1.6 DIAGNÓSTICO**

### **1.6.1 TÉCNICAS DE IMAGEN**

#### **□ Mamografía**

Constituye la técnica estándar para la detección del cáncer de mama en mujeres asintomáticas. Su utilidad fundamental se centra en la posibilidad de evidenciar de forma precoz lesiones malignas, mejorando sensiblemente su pronóstico. La mamografía es pues la herramienta fundamental en los actuales programas de detección precoz. En este sentido es la única técnica que ha demostrado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de aproximadamente un 30% (Lewin y Niklason 2007). La Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM) recomienda la realización de mamografía anual a partir de los 40 años y hasta los 75, adelantando la edad de inicio a 35 años para las mujeres con antecedentes familiares directos de cáncer de mama.

Con una sensibilidad de un 70%, la mamografía es especialmente útil en pacientes mayores de 40 años, con mamas menos densas y mayor proporción de grasa que permite un mejor contraste de densidades.

También se emplea como complemento de algunas técnicas de diagnóstico invasivo para localizar la lesión y en el seguimiento de pacientes ya tratadas para detectar posibles recidivas.

En la actualidad disponemos de la mamografía digital, de uso no estandarizado y de mayor coste pero que aporta una serie de ventajas a la técnica convencional. Supone una reducción del tiempo exploratorio y permite modificar y ajustar las imágenes obtenidas, consiguiendo así mayor resolución y un diagnóstico más exacto (Berman 2007). Las nuevas tecnologías tienen como objetivo el desarrollo y mejora de las técnicas diagnósticas, con el fin de elaborar un diagnóstico cada vez más precoz y con mayor precisión.

#### □ Ecografía

La principal utilidad de esta técnica radica en su capacidad de diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas. Su papel como método de cribado queda limitado por su tasa de falsos positivos (5-7%) y su uso estaría reservado para aquellos casos con mamas densas, fundamentalmente mujeres jóvenes, en los que la mamografía resulta poco rentable (Irwig et al. 2004).

Puede servir como guía para la realización de biopsias mamarias, pero con la limitación de no evidenciar algunas lesiones tan frecuentes como las microcalcificaciones. También puede utilizarse como complemento de la mamografía en mujeres sintomáticas o con lesiones palpables para ajustar el diagnóstico (Simmons 2004).

#### □ Tomografía Computerizada (TC)

Su utilidad en el diagnóstico diferencial de las lesiones de la mama es muy limitada, con una sensibilidad y especificidad inferiores al resto de pruebas disponibles. La indicación fundamental de esta técnica sería la estadificación de la patología maligna, permitiendo la detección de metástasis a distancia, la

presencia de adenopatías axilares e, incluso, la valoración de recidivas parietales o en otros órganos tras cirugía radical (Uematsu et al. 2004).

□ Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Es una técnica que no se emplea de manera rutinaria en el diagnóstico del cáncer de mama. Está indicada en las siguientes situaciones: 1) seguimiento de pacientes con prótesis; 2) estudio del carcinoma oculto de mama, con afectación axilar sin primario conocido; 3) sospecha de lesiones multifocales o multicéntricas; 4) en el seguimiento tras cirugía conservadora.

Su participación en la detección precoz queda restringida a los casos de mujeres con sospecha o diagnóstico conocido de mutaciones genéticas (BRCA1 y BRCA2) en los que la sensibilidad de esta técnica es muy superior a la mamografía (77% vs 40%) (MARIBS study group 2005).

□ Gammagrafía con Sestamibi

Se indica como exploración complementaria en el seguimiento de pacientes con cirugía previa o en portadoras de prótesis para el diagnóstico de recidivas locorregionales. Su especificidad queda limitada al poder verse captación del radiotrazador por procesos benignos asociados a proliferación celular (Taillefer 2005).

□ Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Su utilidad fundamental es la estadificación y, sobre todo, la detección de recidivas y enfermedad a distancia, así como el seguimiento de la respuesta a terapias adyuvantes (Rohren et al. 2004).

### **1.6.2 TÉCNICAS INVASIVAS**

El principal objetivo de la biopsia mamaria como procedimiento diagnóstico es descartar o confirmar la existencia de carcinoma en las lesiones detectadas



tanto clínica como mamográfica y/o ecográficamente. Está indicada en las siguientes circunstancias: a) lesiones clínicamente palpables sospechosas de carcinoma; b) lesiones con PAAF (punción-aspiración con aguja fina) no concluyente con mamografía o clínica sugerente de carcinoma; c) lesiones mamográficamente sospechosas (microcalcificaciones pleomórficas, densidades focales asimétricas, distorsiones arquitecturales); d) lesiones cutáneas o axilares sospechosas sobre todo en pacientes con historia familiar o antecedentes personales de cáncer de mama; e) tumoración de nueva aparición con mamografía normal; f) tumoración sin sospecha clínica en paciente demandante.

### **Procedimientos**

□ *PAAF*: fiabilidad del 80% con muy bajo porcentaje de falsos positivos (Liberman 2000).

□ *BAG (Biopsia con aguja gruesa)*: obtiene una mayor muestra tumoral permitiendo una mayor precisión diagnóstica (sensibilidad 100%; especificidad 98%) (Houssami et al. 2006).

Si el estudio histopatológico obtenido mediante cualquiera de estas dos técnicas no confirma la existencia de carcinoma, con tumores clínica o mamográficamente sospechosos, se hace necesaria una biopsia quirúrgica.

□ *Biopsia quirúrgica*: disponemos de dos alternativas.

a) Biopsia incisional. Reservada para tumores de más de 4 cm, en los que se indica directamente, o en los excepcionales casos en los que la BAG no ha resuelto el diagnóstico.

b) Biopsia escisional. No indicada en lesiones de gran tamaño. Se considera un procedimiento inicialmente insuficiente como tratamiento quirúrgico de una lesión que posteriormente se confirma que es carcinomatosa, por lo que en la actualidad se tiende a realizar mastectomías segmentarias (segmentectomías, cuadrantectomías), que garantizan con mayor probabilidad unos márgenes libres de enfermedad y reducen la necesidad de reintervenciones sobre la mama. La existencia de un margen afectado por carcinoma, obliga a la reescisión del mismo.

En caso de lesiones de mama no palpables, pueden llevarse a cabo cualquiera de las técnicas mencionadas guiadas por técnicas de imagen (mamografía, ecografía) que faciliten la localización de la tumoración (Kuenen-Boumeester et al. 2003).

## **1.7 TRATAMIENTO**

### **1.7.1 Cirugía**

La cirugía, como base del tratamiento del cáncer de mama, se ha visto sometida a múltiples cambios, influenciada por las distintas corrientes y teorías formuladas a lo largo de los años. Desde que Moore describiera por primera vez la técnica reglada de la mastectomía en el siglo XIX, han sido muchos los cirujanos que han introducido modificaciones encaminadas a establecer los principios fundamentales de la técnica quirúrgica. Las mejoras en los métodos diagnósticos facilitan una detección más precoz del cáncer, lo que permite un manejo cada vez menos agresivo de esta patología, con una tasa de supervivencia comparable a la obtenida con técnicas más radicales. En nuestros días, la cirugía del cáncer de mama ha evolucionado de manera que posibilita la individualización de cada caso, evitando resecciones excesivas a veces innecesarias, con un abordaje mucho más oncológico.

#### **1.7.1.1 Cirugía conservadora**

Tiene como objetivo el control local y regional de la enfermedad, conservando la mama de manera estéticamente aceptable y con resultados equiparables a la mastectomía, siempre que se cumplan las indicaciones precisas para la realización de esta técnica (Veronesi et al. 2002). Estas son: deseo explícito de la paciente, tumor palpable o radiológicamente localizable (T0, T1, T2), disponer de un equipo quirúrgico y oncológico expertos.

Estaría contraindicada su realización en caso de lesiones multicéntricas o multifocales, cuando el tumor se asocie a lesiones de alto riesgo o ante la existencia de cancerofobia por parte de la paciente.

La técnica quirúrgica comienza localizando el núcleo tumoral. Las incisiones se harán siguiendo las líneas de Langhans de la piel. Se extirpa el tumor con unos márgenes de 1-2 cm de tejido sano, que han de marcarse y deberán ser informados intraoperatoriamente por el patólogo como macroscópicamente libres de enfermedad. En caso contrario, se procederá a la reescisión del tejido. Por lo general, se exige que la exéresis del tumor y de los márgenes no sea mayor de una quinta parte del volumen de la mama. Un tamaño superior no sería oncológica ni estéticamente aceptable, alejándonos de los objetivos del procedimiento y haciendo necesaria la utilización de otro tipo de intervención.

### 1.7.1.2 Mastectomía

Dentro de esta técnica debemos considerar distintas formas, de mayor o menor agresividad, tal y como se resume en la tabla I.6.

**Tabla I.6.** Resumen de las distintas técnicas de mastectomía descritas.

	Glándula mamaria con piel	Pectoral		Vaciamiento axilar (niveles)			Ganglios		Desarticulación acromioclavicular
		Menor	Mayor	I	II	III	Mamaria interna	Supraclaviculares	
Radical	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Radical ampliada	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Superradical	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
De Prudente	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
MRM Patey	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No
MRM Madden	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Simple	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
Subcutánea	No	No	No	No	No	No	No	No	No

MRM= Mastectomía Radical Modificada

De todos los tipos de mastectomía descritos, algunos como la mastectomía radical ampliada, la superradical o la técnica de Prudente, han quedado

prácticamente en desuso en la actualidad. De entre las más utilizadas, destacamos:

- *Mastectomía radical de Halsted*: ha sido el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama hasta hace 25 años. Tiene indicación en tumores con afectación locorregional avanzada, invasión del pectoral mayor, tumores localmente avanzados que no responden a quimioterapia o cuando existe clara afectación de los ganglios interpectores de Rotter.

- *Mastectomía radical modificada*. Constituye la técnica más utilizada en nuestros días. Su realización está indicada en las siguientes situaciones: tumores de >3 cm, tumores multifocales y multicéntricos, estadios I, II y III como parte de un tratamiento multimodal, algunos sarcomas sin invasión del pectoral, cáncer de mama durante el embarazo y en caso de recidiva tras cirugía conservadora.

- *Mastectomía simple*: suele tener una finalidad paliativa. Además se realiza en caso de lesiones multicéntricas de carcinoma intraductal, tumor Phyllodes y sarcomas invasivos, lesiones de mama poco frecuentes (melanoma, linfoma, actinomicosis...) y como profilaxis en pacientes de alto riesgo.

- *Mastectomía subcutánea*. Tiene dos indicaciones fundamentales: mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y en presencia de patología mamaria benigna extensa.

#### 1.7.1.3 Linfadenectomía

El objetivo principal de la linfadenectomía axilar es aportar información pronóstica de la enfermedad así como servir de guía para optimizar la indicación de posibles tratamientos adyuvantes.

Su valor terapéutico se centra en el control regional del proceso en las pacientes con afectación ganglionar, sin que se hayan demostrado efectos sobre la supervivencia global (Fisher et al. 2002).

El desarrollo de procedimientos menos invasivos, como la biopsia selectiva del ganglio centinela, aportan menor morbilidad y han ido desplazando de forma progresiva la realización de la linfadenectomía. El estándar consiste en mantener la precisión en el estadiaje de la axila sin detrimento en el control regional de la enfermedad y en la supervivencia (Veronesi et al. 2003).

La principal indicación para la realización de la linfadenectomía axilar se da fundamentalmente en aquellas pacientes con adenopatías axilares sospechosas de infiltración neoplásica, ya sea como hallazgo clínico, durante evaluación ecográfica o ante una citología ganglionar positiva. También estaría indicada en caso de tumores localmente avanzados, axila con radioterapia o cirugía previa y cuando se llevan a cabo resecciones mamarias amplias que contraindican la técnica del ganglio centinela.

Este procedimiento debe garantizar un mínimo de diez ganglios para el estudio histológico, comprender los niveles I y II de Berg, así como preservar el músculo pectoral menor y los nervios torácico largo y el del dorsal ancho. La disección del nivel III se realiza cuando existe clara afectación de los otros dos niveles. Si existe baja probabilidad de afectación axilar deberá valorarse la biopsia selectiva del ganglio centinela y, sólo si esta no es posible, practicar una linfadenectomía de los niveles I y II.

### **1.7.2 Radioterapia**

La radioterapia externa locorregional constituye un componente esencial dentro del manejo multimodal con intención curativa del cáncer de mama tras la cirugía, tanto en el carcinoma no invasivo como en el invasivo confinado a la mama (Lozano Martín et al. 2009). La importancia de su papel ha sido confirmada con el mayor nivel de evidencia por numerosos ensayos clínicos y metaanálisis. La irradiación mamaria tras cirugía conservadora es parte integral del manejo conservador del cáncer de mama, y sus indicaciones tras la mastectomía han sido clarificadas ampliamente en multitud de estudios, siendo un factor determinante en el control local y locorregional de la enfermedad. Así,

la radioterapia complementaria reduce el porcentaje de recidivas locales y tiene un impacto positivo en la supervivencia global como factor pronóstico independiente (Fisher et al. 2001). Este impacto estadísticamente significativo sólo se aprecia tras más de cinco años de seguimiento y está directamente relacionado con el estadio tumoral, siendo más evidente en los tumores con afectación ganglionar.

### **1.7.3 Tratamiento hormonal**

La hormonoterapia ha sido el primer tratamiento dirigido contra una diana molecular concreta: el receptor de estrógeno (RE). Su valor como parámetro de selección para la administración del tratamiento ha sido corroborado en infinidad de estudios que demuestran la ausencia de respuesta de esta terapia en los tumores con receptores negativos, y una relación directa entre el grado de respuesta y la intensidad en la positividad de los mismos (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Cancer Group 2005).

Aproximadamente tres cuartas partes de las pacientes con cáncer de mama presentan receptores hormonales positivos. De ahí la importancia de este tratamiento, que sigue siendo una de las bases fundamentales de la terapia adyuvante, mejorando tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad en todos los subgrupos de pacientes (Goss 2008).

Existen distintos grupos de fármacos con diferentes mecanismos de acción pero con un objetivo común: frenar la producción hormonal que estimula el crecimiento de las células tumorales. De entre todos ellos, el tamoxifeno, un modulador selectivo del RE, ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de elección. Su empleo durante 5 años produce un 30-40% de reducción del riesgo de recidiva locorregional a los 10 años y una disminución de la mortalidad en torno al 25% (Cheung 2007). En la actualidad, agentes como los inhibidores selectivos de la aromatasa o los antagonistas del RE (fulvestrán) están demostrando su efectividad en determinados grupos de pacientes con resultados más que prometedores. El futuro pasa por el desarrollo y descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas que permitan, de nuevo, una evolución en el control de la enfermedad.

#### **1.7.4 Quimioterapia**

Esta forma de tratamiento sistémico surge ante la necesidad de tratar a aquellas pacientes en las que, a pesar de la cirugía, existe progresión de la enfermedad.

En la actualidad, la quimioterapia adyuvante ha demostrado una mejoría en la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama, independientemente de la edad y del tipo de tumor, excepto en tumores pequeños menores de 1 cm con ganglios negativos (Cinieri et al. 2007). Suelen administrarse regímenes de dos o más fármacos, y generalmente incluyendo antraciclinas que, a pesar de sus efectos cardiotóxicos, muestran resultados sensiblemente superiores con una disminución del riesgo relativo de recidiva y muerte por cáncer de mama entre un 11-16% (Davidson 2001). La introducción de taxanos (paclitaxel y docetaxel) en el tratamiento de pacientes con ganglios positivos aporta un incremento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad (Martín et al. 2007). Beneficios similares se observan con el empleo de trastuzumab en mujeres con sobreexpresión de cerB-2, de tal forma que en este subgrupo de pacientes y en un intento de reducir la toxicidad cardíaca, se plantean esquemas alternativos que excluyen las antraciclinas (Romond et al. 2005).

Así, existen múltiples opciones de tratamiento que deberán adecuarse al tipo de paciente en función de sus necesidades. La ciencia avanza hacia un manejo de los distintos perfiles moleculares de los tumores que permita individualizar cada caso obteniendo cada vez mejores resultados.

## **2. EL CÁNCER DE MAMA EN LA MUJER ANCIANA**

### **2.1 INTRODUCCIÓN**

En el Diccionario de la Real Academia Española la palabra anciano/a tiene dos acepciones fundamentales:

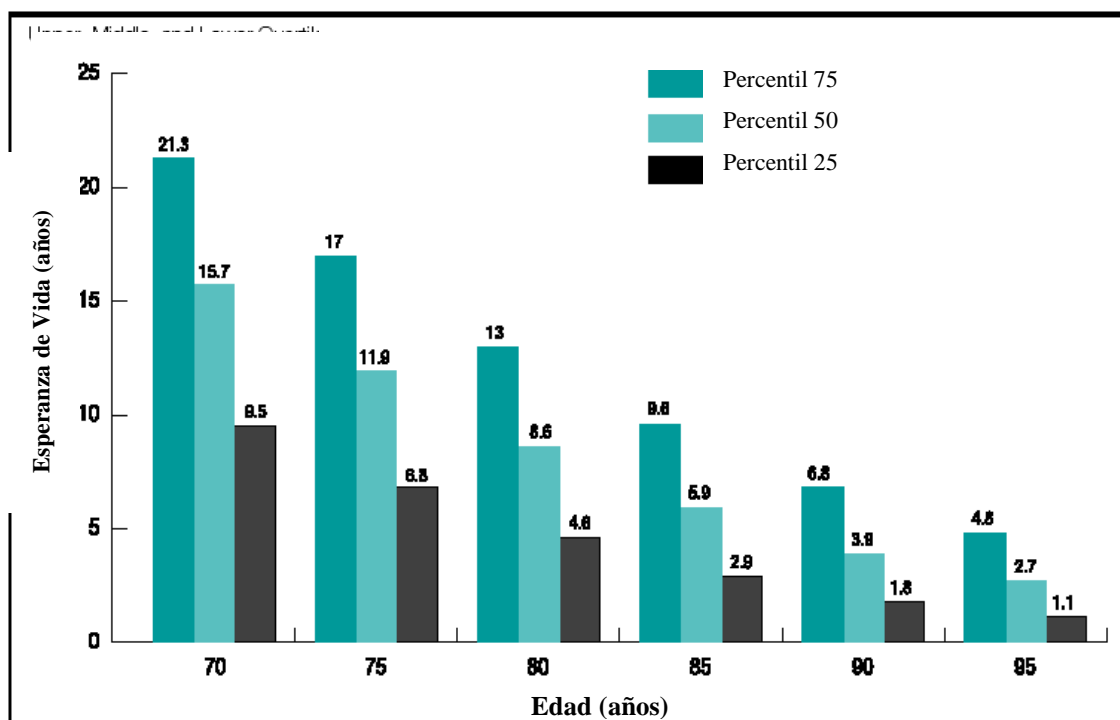
- 1.- Dícese de la persona de mucha edad.
- 2.- Antiguo o que existe desde hace tiempo (<http://www.rae.es/rae.html>).

El aumento de la esperanza de vida global en nuestros días nos lleva a plantearnos dos preguntas básicas: ¿quién es hoy en día una persona anciana? y ¿dónde se establece el punto de corte para esta denominación?. Se ha observado que es aproximadamente a partir de los 70 años cuando comienza a objetivarse cierto deterioro funcional así como la aparición de enfermedades concomitantes que influyen de manera determinante en dicha situación funcional (Holmes et al. 2003). Es por ello que en la actualidad pueden considerarse como personas ancianas aquellas con 70 años o más.

Como ya fue mencionado en el apartado 1.4.1 de esta introducción, la edad constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, de tal modo que su incidencia se incrementa a medida que aumenta la edad de las pacientes. En la mayor parte de los países desarrollados, la segunda mitad del siglo XX se ha caracterizado por un aumento de 20 años en la esperanza de vida. Así, en el 2004 se estima que esta se sitúe en torno a los 80 años (Jemal et al 2004). Para una mujer de 70 años se calcula que dicha esperanza de vida se encuentra en torno a 16 años y para una de 80, alrededor de 8 años (Walter 2001) (Figura I.4).

El aumento del porcentaje de población global por encima de los 65 años supone un incremento en el diagnóstico de casos de cáncer de mama en ese grupo de individuos. Aproximadamente el 50% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres de 65 años y más del 30% aparecen por encima de los 70 años de edad (Singh et al. 2004). Se espera que para el año 2035 el 60% de los nuevos casos de cáncer de mama se diagnostiquen en pacientes a partir de los 70 años.





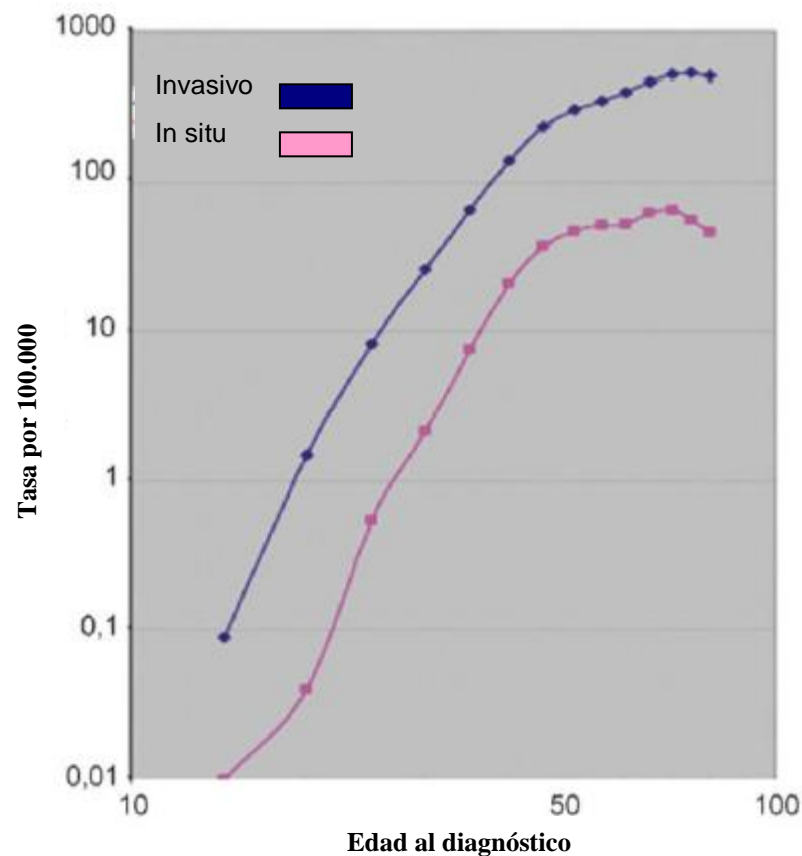
**Figura I.4.** Distribución por percentiles de la esperanza de vida de las mujeres estadounidenses en edades seleccionadas (Walter y Covinsky 2001).

## **2.2 RELACIÓN ENTRE ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER DE MAMA.**

La gran mayoría de las neoplasias muestran tasas de incidencia que aumentan exponencialmente con la edad, de tal modo que aproximadamente el 75% de todos los cánceres invasivos aparecen en la población susceptible a partir de los 55 años de edad (Thun et al. 2006). La curva de incidencia del cáncer de mama refleja un crecimiento exponencial hasta la menopausia (aproximadamente a los 50 años), seguido de un incremento mucho más lento a partir de ese punto. Así, alrededor del 80% de los cánceres de mama se presentan en mujeres mayores de 50 años, con un riesgo acumulado del 13,2% (Quong et al. 2002) (Figura I.5).

El punto de inflexión en torno a la edad de la menopausia objetivado en las curvas de incidencia en función de la edad para el cáncer de mama, nos lleva a distinguir entre dos tipos de curva: una del cáncer de aparición temprana con una edad al diagnóstico en torno a los 50 años, y otra de aparición tardía con

diagnóstico alrededor de los 70 años. Los tumores de alto riesgo (ganglios positivos, alto grado, receptores hormonales negativos) muestran una distribución de aparición precoz, mientras que los de bajo riesgo (ganglios negativos, bajo grado, receptores positivos) se relacionan con la curva de aparición tardía. Este hecho demuestra la existencia de una distribución bimodal en torno a la edad para los distintos tipos de cáncer de mama (Anderson et al. 2006).



**Figura I.5.** Curva de incidencia ajustada a la edad para el cáncer invasivo de mama (Benz 2008).

La relación existente entre el proceso de envejecimiento y el riesgo de cáncer es compleja y no bien conocida. Con el paso de los años y fundamentalmente después de la menopausia, la glándula mamaria se ve sometida a cambios involutivos con pérdida de gran parte del epitelio acinar y sustitución por tejido graso y colágeno (Well et al. 2007). Este proceso de remodelación engloba una serie de modificaciones a nivel molecular y

fenómenos programados de apoptosis y/o senescencia celular que en condiciones normales confieren al tejido cierto efecto protector frente a la degeneración maligna (Campisi 2005). Aún así, cualquier agente con potencial carcinogénico que actúe a ese nivel puede ocasionar alteraciones en los procesos reguladores de la reparación del ADN y la muerte celular que favorezcan el desarrollo del cáncer (Benz 2008).

### **2.3 PECULIARIDADES CLÍNICO-BIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN ANCIANAS.**

En la mujer anciana, el cáncer de mama posee una serie de características, en lo referente a su presentación clínica y comportamiento biológico que lo diferencian en ciertos aspectos de las observadas en las pacientes más jóvenes (Diab et al. 2000).

El curso de la enfermedad suele ser más indolente en las mujeres mayores con tumores que expresan un perfil mucho más favorable (Wyld et al. 2007). La observación clínica de estas pacientes indica que en ellas el cáncer evoluciona más lentamente y con menor agresividad desde el punto de vista biológico (Balducci 2001). (Tabla I.7).

**Tabla I.7.** Resumen de las peculiaridades clinicobiológicas del cáncer de mama en la mujer anciana con respecto a las jóvenes.

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR	CAMBIOS EN MUJER ANCIANA
Tamaño	Mayor
Ganglios axilares	↓ 30% en la tasa de ganglios positivos
Enfermedad localmente avanzada	Se duplica la tasa
Enfermedad metastásica	Se duplica la tasa
Grado tumoral	↓ porcentaje tumores grado III
Receptores hormonales	Positivos con más frecuencia
Cerb-2	Correlación negativa con la edad

Por lo general, este grupo de edad desarrolla tumores bien o moderadamente diferenciados con un mínimo porcentaje de casos de grado III (9%). La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico es infrecuente, con hasta un 58% de pacientes con ganglios negativos (Ruibal y cols. 2002). Del mismo modo, presentan una mayor tasa de receptores hormonales positivos (85% de casos con receptor estrogénico positivo vs 67% en las mujeres jóvenes), con una menor expresión de marcadores de proliferación celular (MIB-1, Ki-67), así como un menor grado de invasión linfovascular y un mayor porcentaje de negatividad para el oncogen HER-2 (Daidone et al. 2003).

En contraposición, las pacientes mayores se diagnostican con tumores de mayor tamaño y que son más susceptibles de presentar enfermedad localmente avanzada así como afectación metastásica (Wyld et al. 2004).

La supervivencia global es sustancialmente peor en las mujeres ancianas, debido a que en ellas existe un mayor porcentaje de enfermedades concomitantes y de factores de comorbilidad que interfieren en los resultados obtenidos. Así, al analizar la tasa de mortalidad específica para el cáncer de mama en función de la edad y del estadio tumoral observamos que esta es similar en las pacientes jóvenes y en las mayores, con excepción de las cifras obtenidas para las edades extremas (<35 y >80 años) que presentan peor índice de supervivencia (Tai et al. 2005).

## **2.4 MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.**

### **2.4.1 DIAGNÓSTICO**

#### **2.4.1.1 Detección precoz**

En el diagnóstico del cáncer de mama los programas de detección precoz juegan un papel fundamental. La Asociación Americana contra el Cáncer (ACS) propone que todas las mujeres a partir de los 40 años deben someterse a un examen mamográfico anual, así como enfatiza la importancia de la autoexploración mamaria y la identificación de posibles síntomas que aceleren el diagnóstico (Smith et al. 2003).

En el caso de la mujer anciana, la toma de decisiones ha de basarse en su estado de salud, en la esperanza de vida estimada en función de su edad y en la existencia de patologías concomitantes que ensombrezcan el pronóstico. De esta forma una mujer puede continuar realizándose mamografías de control durante tanto tiempo como se mantenga razonablemente saludable y sea, por tanto, candidata a recibir un posible tratamiento si se detectara enfermedad. En la actualidad no hay un punto de corte establecido en relación con la edad a partir del cual haya que abandonar los programas de cribado. Aún así se considera que las pacientes con un grado de comorbilidad elevado que reduzca la esperanza de vida por debajo de 5 años, no se verían beneficiadas de los mismos (Humphrey et al. 2002).

Generalmente a partir de los 70 años se recomienda la realización de mamografía al menos cada dos años. En estas edades, la glándula mamaria disminuye su densidad, lo que favorece la exploración clínica y la detección de tumores con esta técnica diagnóstica (<http://www.americangeriatrics.org>). Añade la posibilidad de reconocer la enfermedad en estadios más precoces y de reducir la mortalidad específica por cáncer de mama. Se estima que esta última puede llegar a reducirse hasta un 20% en la mujer añosa únicamente siguiendo estas recomendaciones (Schonberg et al. 2004)

#### 2.4.1.2 Técnicas diagnósticas

El esquema a seguir debe ser el mismo que el utilizado para el diagnóstico en las pacientes más jóvenes.

La realización de una historia clínica detallada y la exploración física constituyen el primer paso. Las mujeres mayores suelen presentar tumores de mayor tamaño que pueden evidenciarse con la palpación, así como la anamnesis puede poner de manifiesto determinados síntomas característicos del proceso.

Desde el punto de vista radiológico contamos con la mamografía, que representa la prueba diagnóstica fundamental y debe realizarse en primer lugar. Los cambios involutivos que experimenta la glándula mamaria con la edad, le otorgan una alta rentabilidad para la detección de patología maligna

(Irwig et al. 2004). En caso de dudas o cuando esta no es concluyente con una alta sospecha clínica, podemos recurrir a la ecografía o la RMN.

El cáncer de mama en la mujer anciana se presenta con frecuencia en estadios avanzados, muchas veces con enfermedad a distancia ya en el momento del diagnóstico. Por ello se recomienda la realización de pruebas de imagen para valorar la existencia de metástasis, fundamentalmente en presencia de tumores de gran tamaño y/o con afectación ganglionar. Para ello la Tomografía Computerizada (TC) resulta de gran utilidad. Permite el diagnóstico de metástasis óseas, cerebrales, pulmonares o hepáticas.

Una vez evidenciado y localizado el tumor primario y tras valorar su grado de extensión por métodos clínico-radiológicos, es necesario obtener una confirmación histológica (Hamaker et al. 2009). Esta puede llevarse a cabo mediante cualquiera de las técnicas mencionadas en el apartado de pruebas diagnósticas de la primera parte de esta introducción.

En la tabla I.8 quedan resumidas de forma simplificada una serie de pautas a seguir para el diagnóstico del cáncer de mama en las mujeres a partir de los 70 años. Elaboradas en el año 2002 y revisadas en el 2004 y en el 2009 por la Sociedad Danesa de Oncología Médica, constituyen el punto de partida sobre el que comenzar a trabajar con las pacientes incluídas en este grupo de edad (Hamaker et al. 2009). Estas recomendaciones básicas pretenden estandarizar de alguna manera los procedimientos elementales para el diagnóstico de la enfermedad, con el fin de evitar demoras innecesarias y permitir que las mujeres de mayor edad disfruten también de los beneficios que conlleva un diagnóstico certero y precoz de esta patología.

**Tabla I.8.** Recomendaciones para el diagnóstico de las pacientes ancianas con cáncer de mama (Hamaker et al. 2009).

### GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA A PARTIR DE 70 AÑOS

#### Diagnóstico

##### Histología

Se requiere confirmación histológica de cáncer de mama en todos los pacientes.

##### Afectación ganglionar

En todos los pacientes con tumores invasivos sometidos a cirugía, se requiere un procedimiento diagnóstico para determinar la afectación ganglionar.

##### Metástasis a distancia

En todos los pacientes con tumores T3-4 y/o N2-3, se recomienda la realización de estudios de imagen para evaluar la existencia de enfermedad metastásica.

#### 2.4.2 TRATAMIENTO

El “gold standard” para el tratamiento del cáncer de mama es la escisión quirúrgica completa con márgenes libres de enfermedad junto con una adecuada estadificación de la afectación ganglionar axilar, seguida de una apropiada combinación de terapias adyuvantes (Mandelblatt et al. 2000).

En el caso de la mujer anciana, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones que pueden condicionar la toma de decisiones desde el punto de vista terapéutico. El objetivo consiste en obtener el mejor control posible de la enfermedad sin detrimento en la supervivencia de las pacientes.

La edad va asociada a una serie de cambios en el individuo, tanto a nivel fisiológico como psicológico. Los avances en la medicina han dado paso al concepto de edad biológica, de tal forma que ya no se evalúa a los pacientes en función de sus años, sino de la situación funcional con la que han alcanzado los mismos.

Con el fin de llevar a cabo una buena estimación de los parámetros necesarios para definir y estratificar ese estado funcional individual, se han

reunido unos criterios que permiten un análisis multidimensional de las variaciones naturales asociadas a la edad. Se trata de una Evaluación Geriátrica Integral (EGI) que pretende establecer los elementos precisos para distinguir a los pacientes con buena calidad de vida basal de aquellos con alto riesgo y que por tanto van a obtener menos beneficios de un posible tratamiento (Repetto et al. 2002). (Tabla I.9).

En el manejo de las mujeres ancianas con cáncer de mama, la EGI incluye:

- Valoración de la comorbilidad existente y de la gravedad de la misma.
- Las condiciones socioeconómicas de los pacientes incluyendo disponibilidad para el traslado a un centro sanitario.
- La dependencia funcional o situación basal que evalúa la capacidad para desempeñar las actividades básicas de la vida diaria.
- Reconocimiento de los llamados pacientes “frágiles”, que son aquellos con una mínima reserva funcional y en los que el objetivo del tratamiento sería puramente paliativo.
- Valoración de la situación emocional y cognitiva para detectar estados depresivos o de pérdida de memoria que pueden interferir con la comprensión y aceptación del manejo terapéutico.
- Una estimación grosera de la esperanza de vida de estos pacientes, de acuerdo a su estado funcional, comorbilidad, capacidad cognitiva, estado nutricional o presencia de los denominados síndromes geriátricos, típicos de las personas ancianas. Este dato puede resultar determinante a la hora de escoger la terapia más apropiada.
- Evaluación de la medicación en curso para comprobar y ajustar la misma así como para predecir posibles interacciones medicamentosas una vez instaurado el tratamiento.

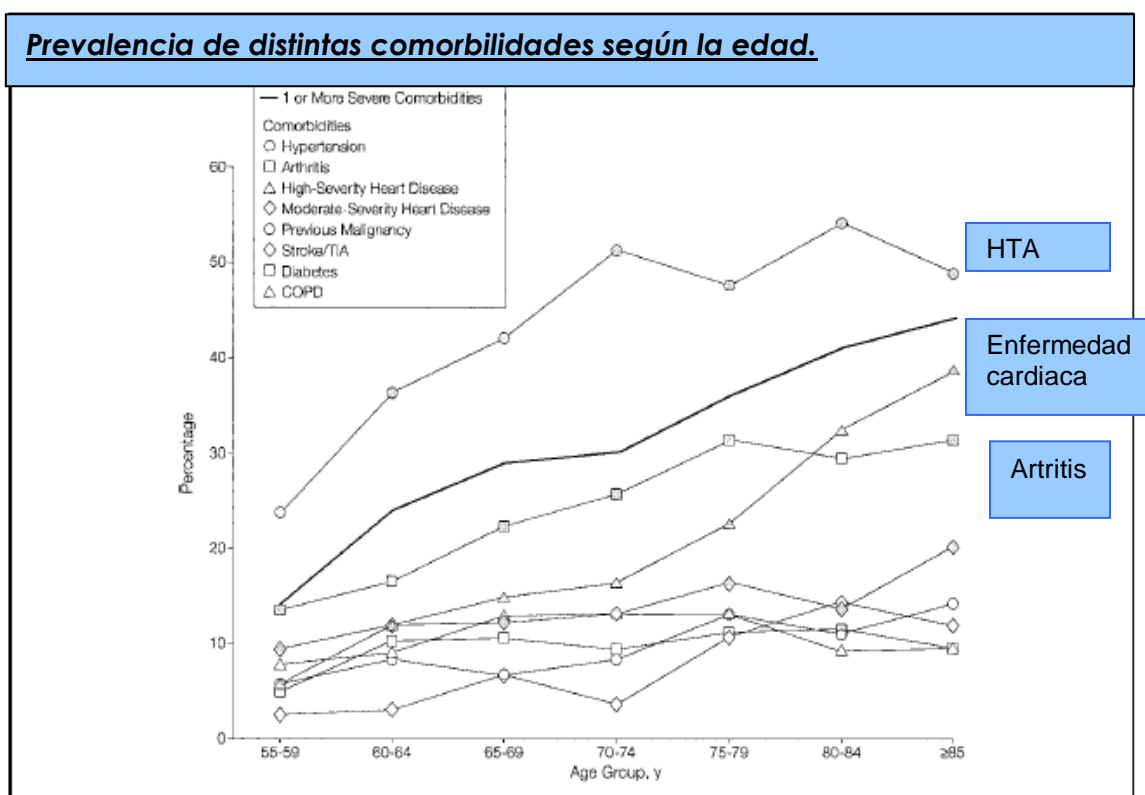


**Tabla I.9.** Parámetros básicos de la Evaluación Geriátrica Integral (EGI) recomendados para las pacientes ancianas con cáncer de mama (Balducci and Yates 2000).

<b>COMPONENTES BÁSICOS DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL RECOMENDADA PARA TODAS LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA A PARTIR DE 70 AÑOS</b>	
<u>Parámetros</u>	<u>Elementos clave de la evaluación</u>
Función	Independencia para el desempeño de las actividades básicas de la vida diaria, incluyendo transporte, manejo de medicación, preparación de comida.
Comorbilidad	Número y severidad de enfermedades concomitantes
Ámbito socioeconómico	Soporte social incluyendo acceso a medios de transporte y cuidadores
Síndromes geriátricos	Demencia, depresión, alteraciones en los órganos de los sentidos
Polifarmacia	Número de fármacos y posibilidad de interacciones medicamentosas
Estado nutricional	Peso, valoración nutricional, anemia.

La existencia de enfermedades concomitantes constituye un factor muy importante. Su incidencia aumenta con la edad, de tal forma que se calcula que una mujer entre 70 y 80 años con cáncer de mama tendrá una media aproximada de 3-4 factores de comorbilidad (Yancik et al. 2001). Las patologías que encontramos con mayor frecuencia son la hipertensión arterial, artritis y enfermedades cardíológicas, tal y como podemos observar en la figura I.6. A medida que avanza la edad, la mortalidad específica por cáncer de mama se reduce considerablemente, independientemente del estadio de la

enfermedad. Así, mujeres que presentan tres o más patologías concomitantes tienen un 20% más de probabilidades de fallecer por otras causas ajenas al cáncer a los 3 años. Las pacientes a partir de los 70 años con cáncer de mama localizado, muestran una reducción de aproximadamente el 33% en las posibilidades de morir a causa de dicha enfermedad (Schairer et al. 2004).



**Figura I.6.** Incidencia en función de la edad de las patologías concomitantes más frecuentes (Yancik et al. 2001).

HTA: Hipertensión arterial

El análisis exhaustivo de todos estos elementos, va a permitir establecer un perfil de los pacientes y además poner de manifiesto todas aquellas situaciones tales como la demencia, malnutrición, depresión o dependencia funcional que se han relacionado directamente con un descenso en la supervivencia y un peor pronóstico (Extermann 2000).

De acuerdo con las recomendaciones de la Evaluación Geriátrica Integral podemos distinguir al menos tres grupos de pacientes ancianos con cáncer, con distinta esperanza de vida y riesgo de complicaciones del tratamiento. En el grupo 1 se incluyen aquellos pacientes con total independencia funcional y que carecen de enfermedades concomitantes graves. Dentro del grupo 2

estarían los individuos con cierta dependencia para el desempeño de una o más de las actividades básicas de la vida diaria y/o que presentan uno o dos factores de comorbilidad asociados. El grupo 3 representa a los denominados pacientes frágiles, con una esperanza de vida y reserva funcional muy limitadas. La prevalencia del grupo 1 se reduce progresivamente a medida que avanza la edad de las pacientes, así como se incrementa el porcentaje de individuos dentro del grupo 3. El número de integrantes del segundo grupo va aumentando progresivamente hasta los 85 años, momento a partir del cual se objetiva un claro descenso a favor fundamentalmente del grupo 3 (Balducci y Stanta 2000).

En la tabla I.10 quedan resumidas las recomendaciones a seguir en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama a partir de los 70 años.

**Tabla I.10.** Recomendaciones para el tratamiento de las pacientes ancianas con cáncer de mama (Hamaker et al 2009).

<p align="center"><b>GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA A PARTIR DE 70 AÑOS</b></p>
---

## Tratamiento

### Cirugía

En todos los tumores excepto T4 y/o M1.

### Radioterapia

1. Tras cirugía conservadora
  - a) Se requiere siempre radiación de la mama.
  - b) Ganglios linfáticos regionales: en caso de tumores pN2-N3.
2. Tras MRM, se requiere radioterapia locorregional si:
  - a) La mastectomía no fue radical.
  - b) pN2-N3
  - c) Ganglio axilar superior positivo
  - d) cT4
  - e) Debe considerarse en tumores T3.

### Hormonoterapia

1. En tumores con receptores hormonales negativos no es necesario tratamiento hormonal.
2. En caso de tumores N0 con receptores hormonales positivos, se requiere tratamiento hormonal si:
  - a) Tamaño tumoral >3 cm.
  - b) Tamaño tumoral entre 1-3 cm e índice de actividad mitótica >10.
3. Tumores N1-2 con receptores positivos siempre precisan tratamiento.
4. Tumores M1 con receptores positivos.

### Quimioterapia

Para pacientes por encima de 70 años no hay una pauta estricta en cuanto a la indicación para la administración de quimioterapia (neo) adyuvante.

La revisión de todos estos elementos aporta las bases que debemos tener en cuenta con el objeto de elaborar una estrategia diagnóstica y terapéutica apropiadas que reporten el máximo beneficio posible. Así, se recomienda un completo examen físico y de parámetros sistémicos para todos aquellos pacientes diagnosticados de cáncer a partir de los 70 años. De este modo podremos disponer de la información necesaria que nos permita un manejo adecuado de cada caso (Balducci y Extermann 2000).

#### 2.4.2.1 Cirugía.

Uno de los principales condicionantes a la hora de evaluar el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en las pacientes añosas es el riesgo anestésico. Generalmente se trata de mujeres con distintos factores de comorbilidad que pueden condicionar la aparición de complicaciones ajenas a la enfermedad (Eaker et al. 2006). La tasa de mortalidad asociada a la mastectomía bajo anestesia general hace 20 años era aproximadamente de un 1% en las pacientes mayores. En la actualidad las mejoras en la técnica anestésica y en la práctica quirúrgica han reducido esa cifra por debajo del 0,3% (Lavelle et al. 2007). En los casos de alto riesgo para la anestesia general, disponemos de alternativas como la anestesia local o regional que pueden ser de gran utilidad en este grupo de pacientes.

En cuanto a la elección de la técnica, se ha demostrado que la mujer mayor prefiere el tratamiento conservador si es informada de forma adecuada e involucrada de forma directa en la decisión (Audisio et al. 2004). Para aquellas pacientes candidatas a cirugía, representa una opción segura y que además puede reducir el tiempo operatorio con menor distorsión de la imagen corporal y reducción del impacto sobre la calidad de vida (Engel et al. 2003).

La linfadenectomía axilar tiene como objeto el control local de la enfermedad y su estadificación, aportando información pronóstica fundamental y morbilidad potencial, que pueden resultar determinantes a la hora de indicar la administración de terapias adyuvantes (Wyld y Reed 2003). La edad por sí sola no debe ser el condicionante exclusivo para evitar su realización. La linfadenectomía completa continúa siendo la mejor opción para controlar localmente la enfermedad también en la mujer anciana (Chua et al. 2002). Sin

embargo, hoy en día existen alternativas menos invasivas que podemos considerar en los casos de riesgo, como la biopsia selectiva del ganglio centinela, con baja tasa de morbilidad y un 95-97% de precisión. Del mismo modo, la opción de suprimir la cirugía sobre la axila puede ser apropiada para algunas mujeres mayores. Suelen tener una esperanza de vida reducida con respecto a las jóvenes, presentan tumores menos agresivos biológicamente y con una baja tasa de afectación ganglionar (Truong et al. 2002). El hecho de no realizar la linfadenectomía tiene escasa repercusión sobre la supervivencia en este grupo, sin efectos sobre la supervivencia específica del cáncer de mama en las mujeres por encima de los 75 años (Rudenstam et al. 2006). El porcentaje de fracasos en el control local de la enfermedad en aquellas pacientes con axila no tratada de inicio varía entre un 1,5%-8% (Veronesi et al. 2005). La tasa de recurrencia de afectación axilar tras linfadenectomía se encuentra entre el 1,7-2,7% (Fredriksson et al. 2002) y, en cualquier caso, es controlable en la mayoría de las situaciones con cirugía o radioterapia.

Todas estas consideraciones amplían el espectro terapéutico y permiten ajustar el manejo a la situación individual de cada paciente.

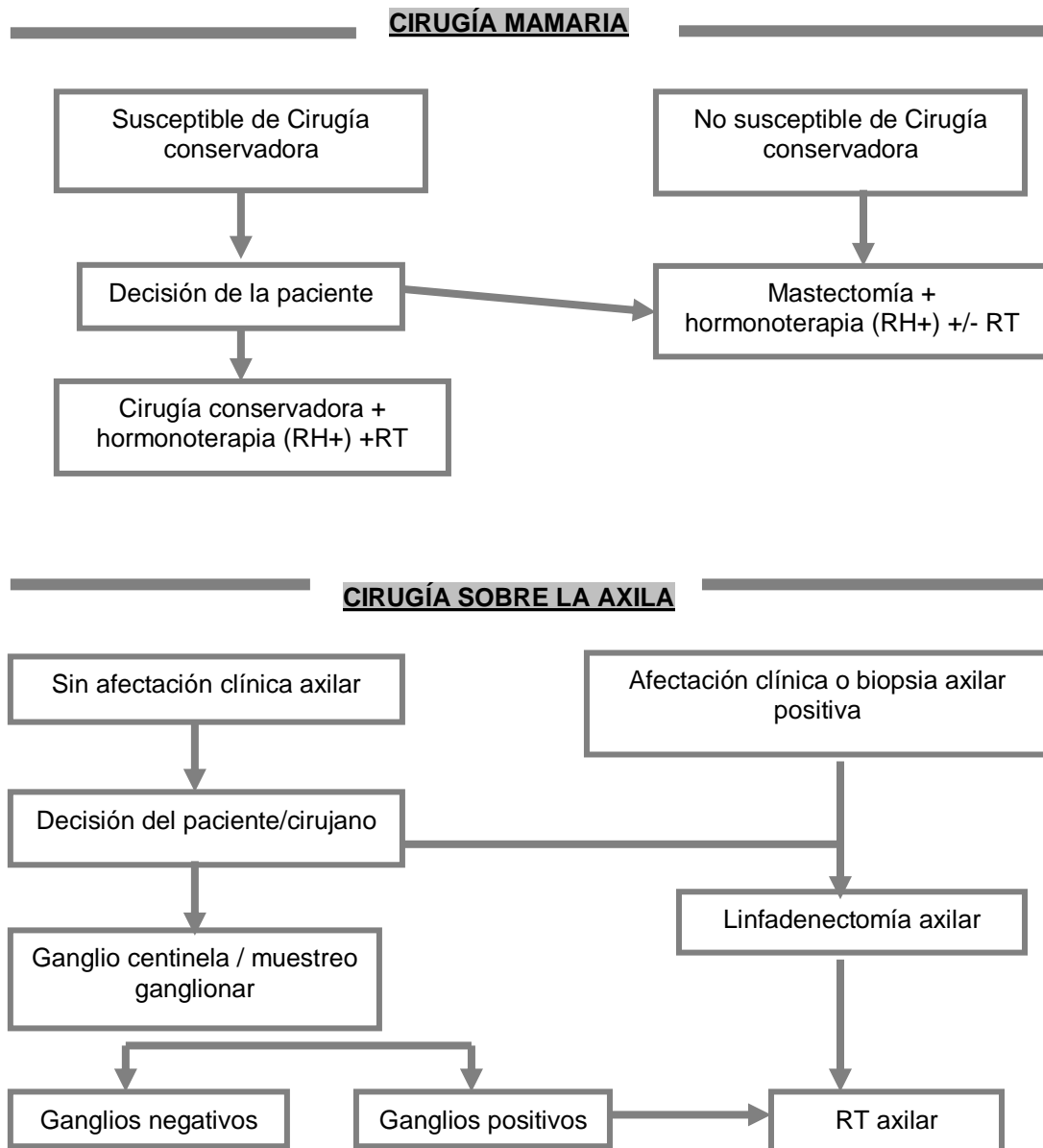
#### 2.4.2.2 Radioterapia.

La radioterapia se recomienda para todas las mujeres con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y en las mastectomizadas con alto riesgo (superior al 20%) de recidiva local (Goldhirsch et al. 2001). Por lo general, los efectos secundarios de esta terapia son moderados y bien tolerados por las pacientes, incluyendo a las de más edad. Aunque no ha demostrado efecto sobre la supervivencia, su principal beneficio consiste en una reducción significativa de la tasa de recurrencia a nivel local. La probabilidad de que esta aparezca a los 10 años es del 8,8% tras radioterapia y hasta del 27,2% sin tratamiento (Lee et al. 2005).

En las mujeres mayores el riesgo de recidiva es mucho menor, sobre todo en aquellas que reciben tratamiento hormonal o quimioterapia. A pesar de esto, la radioterapia constituye el tratamiento estándar recomendado, al igual que en las pacientes más jóvenes. La edad no debe ser el motivo para su contraindicación, si bien es cierto que en los casos con elevada comorbilidad y

tumores pequeños de bajo riesgo podría suprimirse su utilización con un adecuado control local de la enfermedad (Livi et al. 2005) (Tabla I.11).

**Tabla I.11.** Algoritmo terapéutico básico para las pacientes con cáncer de mama a partir de los 70 años (Wyld y Reed 2007).



RH: Receptores Hormonales; RT: Radioterapia

#### 2.4.2.3 Hormonoterapia.

La mayoría de los tumores de mama que se presentan en ancianas expresan receptores hormonales y esta proporción se incrementa con la edad (el 91% de los tumores a los 85 años) (Holmes y Muss 2003).

El tratamiento hormonal se recomienda en los casos de cáncer de mama con receptores positivos, independientemente de la edad, el tamaño tumoral o la afectación ganglionar (Eifel et al. 2001). Se ha comprobado que disminuye el riesgo de recidiva y la mortalidad por este tipo de tumores. Del mismo modo estaría indicada su administración en aquellas pacientes que rechazan o que no son susceptibles de intervención quirúrgica, así como en las que presentan enfermedad avanzada al diagnóstico y que, por su situación funcional, no son candidatas a tratamiento quimioterápico (Hind et al. 2006).

En la mujer postmenopáusica, los inhibidores selectivos de la aromatasa han demostrado excelentes resultados en términos de supervivencia libre de enfermedad (Howell et al. 2005). Su superioridad respecto al tamoxifeno los sitúa como una opción para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama. La elección del tipo de terapia dependerá del tipo de paciente y de los efectos secundarios potenciales de ambos grupos de fármacos. A pesar de estos, el tratamiento con antiestrógenos o con inhibidores de la aromatasa resulta seguro en las pacientes de edad avanzada. Se han descrito muy pocos casos de toxicidad severa y su utilización no ha incrementado de forma significativa la mortalidad no relacionada con el cáncer de mama en estas pacientes (Cuzick et al. 2003). Aún así, resulta conveniente vigilar signos de osteoporosis importante, la existencia de enfermedades vasculares o de alto riesgo tromboembólico y los antecedentes ginecológicos, con el fin de valorar el riesgo-beneficio en función de la esperanza de vida antes de iniciar este tipo de terapia.

#### 2.4.2.4 Quimioterapia.

La quimioterapia constituye un tratamiento adecuado para muchas mujeres de edad avanzada con cáncer de mama. En pacientes ancianas que

gocen de buena salud, con una esperanza de vida de al menos 5 años y receptores hormonales negativos, la quimioterapia está indicada en caso de afectación ganglionar y en aquellos de alto riesgo con ganglios negativos (Giordano et al. 2006). Los beneficios obtenidos en cuanto a la supervivencia, ya sea global o libre de enfermedad, son muy similares a los observados en las pacientes más jóvenes (Muss et al. 2005).

Sin embargo, la decisión para su administración debe basarse en una serie de consideraciones: el riesgo individual de recidiva, beneficio absoluto esperado sobre el control de la enfermedad y la comorbilidad que podría limitar la tolerancia al tratamiento.

El envejecimiento es un proceso heterogéneo que provoca cambios en la fisiología del individuo. Se altera la composición corporal, que afecta al volumen de distribución de los fármacos, con un aumento de la grasa, disminución de la proporción de agua, albúmina sérica y hemoglobina. También se produce un deterioro de la función renal con disminución del filtrado glomerular, cambios en el tubo digestivo y en el metabolismo hepático, todos ellos fundamentales en la farmacodinamia de los agentes quimioterápicos.

Asimismo, con la edad se reduce la reserva medular, por lo que los ancianos sufren riesgo de presentar complicaciones por la mielosupresión (Hurria 2009). Así se recomienda mantener cifras de hemoglobina en torno a 12g/dl, administrar precursores o factores de crecimiento hematopoyéticos para reducir las infecciones asociadas a la neutropenia, vigilar estrechamente los signos de deshidratación y malnutrición y ajustar las dosis en función de la fisiología de cada paciente ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/senior.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf))

A todo esto hay que sumar el hecho de que muchos de los fármacos utilizados presentan efectos secundarios que en este grupo de edad pueden resultar fatales. Desde la alopecia, mucositis y neutropenia hasta los efectos cardiotóxicos observados con las antraciclinas, existe un amplio espectro de complicaciones que varía desde las más infrecuentes y tolerables hasta las más graves y potencialmente mortales (Shapiro y Recht 2001).

Estas consideraciones especiales que requieren las mujeres ancianas con cáncer de mama resultan determinantes a la hora de elegir el tratamiento más adecuado. Es precisa una evaluación integral de cada paciente con una



participación activa del mismo en la toma de decisiones. De este modo conseguiremos individualizar al máximo la terapia en función del riesgo-beneficio con los mejores resultados posibles (tabla I.12).

**Tabla I.12.** Recomendaciones para terapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable (Goldhirsch et al. 2001).

<u>GRUPO DE RIESGO</u>	<u>CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR</u>	<u>TRATAMIENTO</u>
<b>GANGLIOS NEGATIVOS</b>		
➤ Bajo riesgo	RH + ≤ 2 cm, Grado 1	Tamoxifeno/no tratamiento
➤ Medio/Alto riesgo	RH + >2 cm o Grado 2-3 RH -	Tamoxifeno + QT/Tamoxifeno QT
<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>		
	RH +	QT + Tamoxifeno/Tamoxifeno
	RH -	QT

RH: Receptores Hormonales; RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia

El cáncer de mama constituye una patología muy frecuente en nuestro medio y es responsable de la muerte de un elevado porcentaje de mujeres en todo el mundo. De ahí deriva su importancia y el interés creciente que suscita en los distintos ámbitos del mundo sanitario. Desde los programas de detección precoz hasta los recientes avances en biología molecular, todos los progresos van encaminados hacia un manejo diagnóstico y terapéutico más preciso e individualizado que aporte óptimos resultados.

La mujer anciana representa una entidad a tener en cuenta, no sólo por el aumento de la esperanza de vida global y el consiguiente incremento del número de pacientes mayores con cáncer de mama, sino por las consideraciones especiales que requiere este grupo poblacional a la hora de escoger el tratamiento más apropiado. Así, resulta necesario un análisis de las características propias del cáncer de mama en este grupo poblacional, ante la posibilidad de un manejo diagnóstico y terapéutico más específico.

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

El cáncer de mama representa una patología de incidencia creciente en nuestro país y es responsable de la mayoría de las muertes por cáncer en la mujer en nuestro medio.

Los continuos avances científicos y la adquirida conciencia social con respecto a esta patología, favorecen un diagnóstico cada vez más precoz, con el consiguiente beneficio que ello reporta para el control de la enfermedad.

La mujer anciana, a partir de los 70 años de edad, constituye una entidad diferencial. Por una parte, no está incluida de manera específica en los programas de detección precoz y, por otra, los distintos factores de comorbilidad juegan muchas veces en su contra a la hora de establecer el tratamiento más adecuado. Así, se hace necesario un manejo multidisciplinar para evaluar las características de cada paciente y poder decidir la terapia más apropiada en función del riesgo-beneficio. Esto conseguiría que la mayor parte de las mujeres incluidas en este grupo de edad recibieran un tratamiento mucho más específico de acuerdo con sus necesidades, similar al administrado a las pacientes más jóvenes y, por tanto, con óptimos resultados en términos de supervivencia.

El aumento de la población por encima de los 65 años es un hecho probado. Esta circunstancia nos plantea la necesidad de elaborar protocolos de diagnóstico y tratamiento que aporten a las pacientes mayores con cáncer de mama un amplio abanico de posibilidades encaminadas hacia la curación de la enfermedad y adaptadas a las características especiales de este grupo poblacional.

Con todo ello, los objetivos fundamentales de este trabajo son:

- 1.- Elaborar un estudio descriptivo que nos permita conocer el comportamiento del cáncer de mama en nuestro medio.
- 2.- Dividir la muestra en dos grupos de edad (mujeres mayores y menores de 70 años) y analizar el desarrollo de la enfermedad en cada uno de ellos.
- 3.- Realizar un análisis comparativo de distintos parámetros entre los dos grupos establecidos, con el fin de valorar si existen diferentes expresiones y

características clínico-biológicas del tumor, así como variaciones en el manejo diagnóstico-terapéutico de esta patología en función de la edad.

4.- Dentro del grupo de pacientes ancianas, determinar si el tipo de intervención quirúrgica indicada y el tratamiento adyuvante administrado, se ajustan a las recomendaciones generales establecidas para el manejo de las mujeres de menor edad.

5.- Evaluar los distintos factores de comorbilidad en las pacientes mayores y su influencia en el tipo de tratamiento recibido.

6.- Analizar la supervivencia y posibles factores pronósticos tanto en el global de la muestra como en los dos grupos de edad.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de las pacientes intervenidas por cáncer de mama en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo “B” del Hospital 12 de Octubre (área sanitaria 11), en el periodo comprendido entre Enero de 1992 y Diciembre de 2006. Analizamos un total de 307 pacientes cuyos datos, obtenidos de las historias clínicas incluidas en el archivo del hospital, se recogen en una base de datos actualizada hasta Enero de 2007.

Las variables a estudio hacen referencia fundamentalmente a los factores de riesgo del cáncer de mama, las características de los tumores que se presentan en la muestra, el procedimiento diagnóstico, el tratamiento realizado y la supervivencia.

En función de la edad de las pacientes, nuestra muestra se divide en dos grupos: el grupo A con aquellas pacientes menores de 70 años, y el grupo B, que incluye a las mujeres con 70 años o más. Analizamos las variables en los dos grupos de edad, para posteriormente realizar un análisis comparativo entre ambos.

#### **2. EL ÁREA SANITARIA 11. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS**

##### **2.1. DISTRIBUCIÓN DEL ÁREA SANITARIA**

Dentro del sistema de distribución de las áreas sanitarias vigente en la Comunidad de Madrid, el área 11 es la quinta en extensión, abarcando una superficie de 783,79 km<sup>2</sup>, lo que supone el 9,77% del territorio de la Comunidad. No obstante, es la que presenta un mayor volumen de población,

concentrando el 13,02% de la población madrileña (755.202 habitantes en 2003).

Esta superficie se distribuye, a su vez, en cinco Distritos Sanitarios: Arganzuela, Villaverde, Carabanchel, Usera y Aranjuez. Los cuatro primeros son de ámbito eminentemente urbano y están emplazados en el sur del municipio de Madrid, al que pertenecen, coincidiendo con sus homónimos municipales respecto al sistema de distribución administrativo del Ayuntamiento de la capital. El distrito sanitario de Aranjuez es el único de ámbito semirural y rural (figura III.1).

La apertura en el año 2008 de los centros hospitalarios ubicados en Valdemoro y Aranjuez, han supuesto una nueva reestructuración del área 11, aunque el Hospital 12 de Octubre continúa siendo centro de referencia.

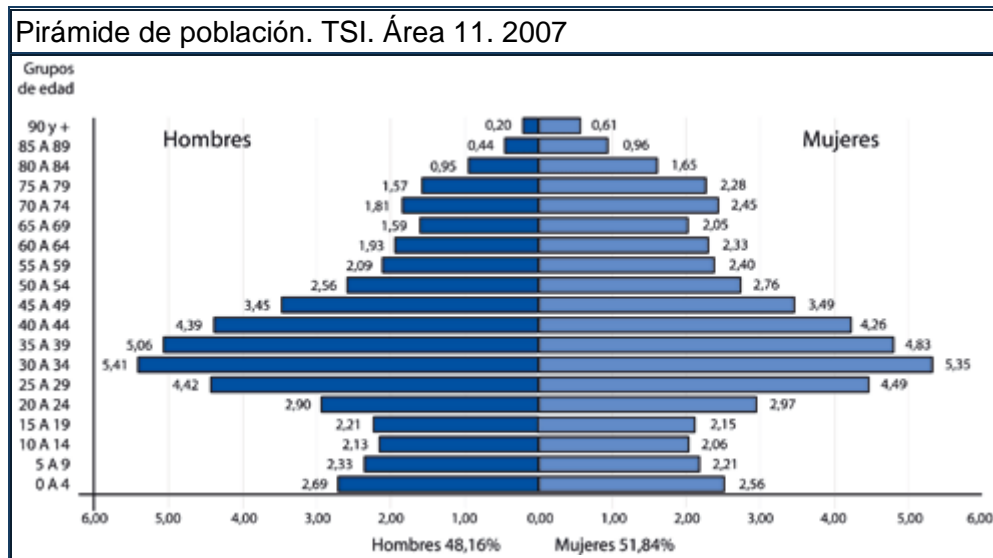


Figura III.1. Mapa de distribución del área 11.



## 2.2. ESTRUCTURA DE LA POBLACIÓN DEL ÁREA 11.

La estructura por edad y sexo se refleja en una pirámide de población con perfil estacionario y clara tendencia a la regresión, en la que predominan los individuos de 25 a 45 años (figura III.2).



**Figura III.2.** Pirámide de población del área 11 (año 2007).

Fuente: Tarjeta Sanitaria Individual 31-12-2007.

Población: 887.134 habitantes.

## 2.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EL ÁREA 11.

El 57,8% de los tumores surge en hombres y el 42,2% en mujeres. En hombres el grupo de edad con mayor incidencia de tumores fue el de 70 a 74 años, mientras que en mujeres fue el grupo de 65 a 69 años. Entre 30 y 49 años predomina el sexo femenino (cáncer de mama).

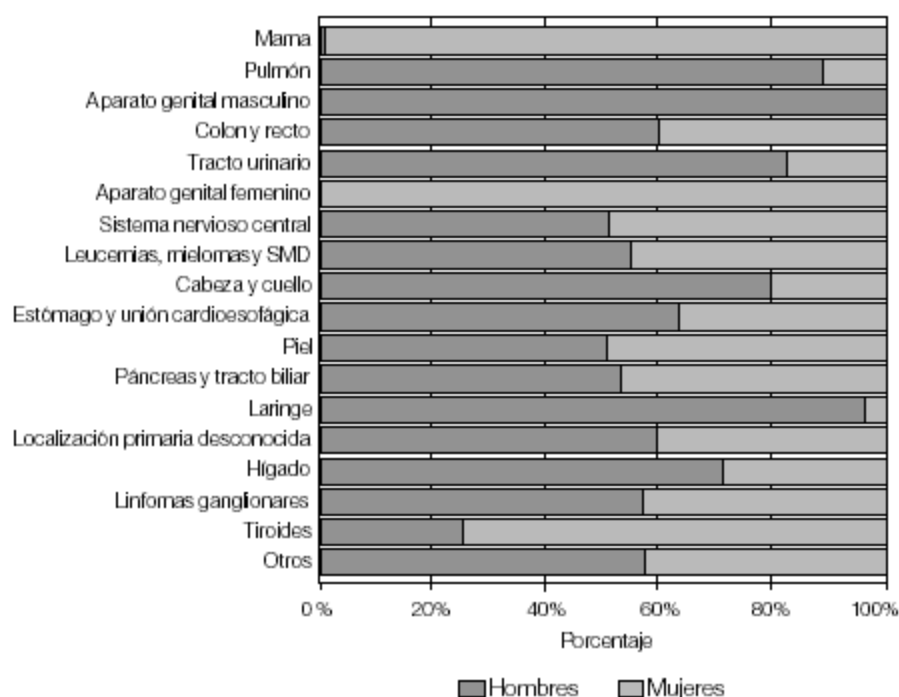
La media de edad de aparición del cáncer en hombres fue de 62,7 años, mientras que en mujeres fue de 59,4 años.

La distribución de las localizaciones tumorales por sexos muestra que los tumores de pulmón, aparato genital masculino, tracto urinario y colorrectal son los más frecuentes en hombres, mientras que en las mujeres son los

tumores de mama, aparato genital femenino y colorrectales los que se dan con mayor frecuencia (tabla III.1 y figura III.3.).

**Tabla III.1.** Localización tumoral agrupada, según sexo, en el área 11.

LOCALIZACIÓN	HOMBRES	%	MUJERES	%	TOTAL
Mama	16	0,7	2.141	99,3	2.157
Pulmón	1.710	88,8	216	11,2	1.926
Aparato genital masculino	1.574	100,0	0	0,0	1.574
Colon y Recto	1.077	59,8	724	40,2	1.801
Tracto Urinario	1.091	82,4	233	17,6	1.324
Aparato genital femenino	0	0,0	1.056	100,0	1.056
Sistema nervioso central	406	50,9	391	49,1	797
Leucemias, mielomas y SMD	431	55,0	353	45,0	784
Cabeza y cuello	600	79,5	155	20,5	755
Estómago y unión cardiosofágica	421	63,2	245	36,8	666
Piel	336	50,8	326	49,2	662
Páncreas y tracto biliar	272	53,2	239	46,8	511
Laringe	470	96,1	19	3,9	489
Localización primaria desconocida	281	59,7	190	40,3	471
Hígado	308	71,0	126	29,0	434
Linfomas ganglionares	215	56,9	163	43,1	378
Tiroides	59	25,3	174	74,7	233
Otros	535	57,5	396	42,5	931
<b>Total</b>	<b>9.822</b>	<b>58,0</b>	<b>7.147</b>	<b>42,0</b>	<b>16.949</b>



**Figura III.3.** Localización tumoral agrupada. Distribución por sexo de los tumores más frecuentes.

Según los capítulos diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión (CIE-10) la principal causa de muerte en el área 11 en el periodo considerado (1999-2003), tanto en términos de tasas como de mortalidad proporcional, fueron las enfermedades del aparato circulatorio seguidas, muy de cerca, del capítulo de tumores, aunque van viendo acortarse sus distancias en los últimos años.

Se objetivan importantes diferencias según el sexo de los individuos. En el caso de los hombres, el primer motivo de defunción corresponde a los tumores, que son responsables de la tercera parte de las defunciones en este sexo. Le siguen, a cierta distancia (7 puntos porcentuales), el grupo de enfermedades del aparato circulatorio y a continuación, con mucho menor peso, las enfermedades del sistema respiratorio. Por contra, en el sexo femenino se da la circunstancia inversa, siendo en este caso la patología del sistema circulatorio el primer motivo de muerte, seguida, a considerable distancia (10 puntos porcentuales), de la patología neoplásica.

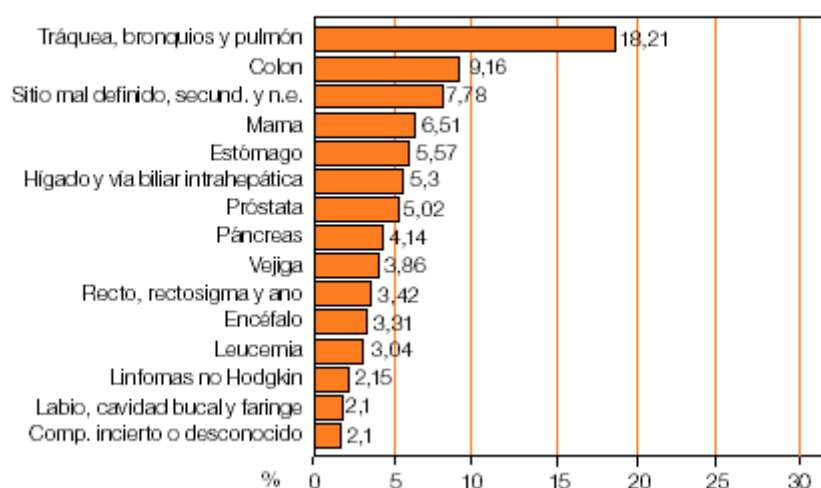
Centrándonos en la patología tumoral como causa de defunción en el área 11, observamos un descenso en las tasas de mortalidad por este motivo en el estudio. Este descenso es especialmente relevante en los hombres, en los que resulta estadísticamente significativo, manteniéndose esta situación tras el ajuste de las tasas. Sin embargo, en el sexo femenino el peso de los tumores como causa de defunción se mantiene a lo largo del periodo estudiado.

Las neoplasias más relevantes han resultado las de traquea, bronquios y pulmón; sitio mal definido, secundario o no especificado; colon; estómago; hígado y vía biliar intrahepática, y mama que, con algunas variaciones en cuanto a su peso específico a lo largo del periodo, suponen alrededor de la mitad de las defunciones por tumores.

Como era de esperar en este apartado, también se producen importantes diferencias por sexo.

En los hombres, el tumor maligno de traquea, bronquios y pulmón es, con mucho, el primer responsable manteniéndose en torno al 27% de las muertes tumorales en todo el periodo. Junto con los cánceres de próstata, colon y de sitio mal definido, secundarios y no especificado, suponen el 50% de este grupo de defunciones en el sexo masculino.

En el caso de la mujer, el primer motivo es el cáncer de mama, que refleja un discreto incremento, y junto con los de colon y sitio mal definido, secundarios y no especificados, agruparían la tercera parte de las defunciones por tumores en el sexo femenino (figura III.4).



**Figura III.4.** Primeras causas de mortalidad por cáncer en el área 11. Año 2003. (para ambos sexos; mortalidad proporcional).

### 3. VARIABLES A ESTUDIO

#### 3.1. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE MAMA

Los datos correspondientes a los factores de riesgo se recogen tras una revisión de las historias clínicas de las pacientes, en las que se realiza una anamnesis con preguntas específicas sobre estos parámetros.

Evaluamos fundamentalmente aquellas situaciones de riesgo que hacen referencia a la historia menstrual de las pacientes y al componente hormonal: edad de la menarquia y menopausia, menarquia precoz y menopausia tardía, lactancia materna, paridad y número de hijos. Definimos la menarquia precoz como aquella que aparece por debajo de los 12 años y, menopausia tardía cuando esta se presenta a partir de los 50.

Del mismo modo, analizamos la existencia de antecedentes familiares de cáncer de mama, incluyendo la presencia de familiares de primer grado afectadas por esta enfermedad.

La obesidad se incluye como factor de riesgo relacionado con los hábitos dietéticos y el estilo de vida. Consideramos que una paciente es obesa cuando su índice de masa corporal (IMC), que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado ( $\text{Kg/m}^2$ ), se sitúa por encima de 30 (Kuhl 2005). No se establecen diferencias entre los distintos grados de obesidad.

#### 3.2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

En primer lugar, se revisan los datos referentes a la **estadificación** tumoral. Se ha tenido en cuenta el sistema TNM, elaborado por la AJCC y la UICC en el año 2002, y en concreto, la última revisión del año 2006 (Singletary y Conolly 2006). Tal y como se describe en el apartado 1.5.1 de la introducción, esta clasificación incluye los factores pronósticos clásicos: tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N) y la existencia de metástasis (M). A partir de ella se establece el estadio en el que se encuentra la enfermedad.

Posteriormente evaluamos el tamaño, el tipo y grado histológico de los tumores, parámetros que se obtienen tras la cirugía y el estudio de las piezas quirúrgicas en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital. Estas, independientemente del tipo de intervención realizada (mastectomía, cirugía conservadora), se envían en fresco, debidamente marcadas para poder orientarlas: 1 hilo craneal; 2 hilos lateral; 3 hilos caudal; 4 hilos medial. El examen incluye una descripción macroscópica (dimensiones de la pieza y de la lesión; localización de la lesión y relación con los márgenes; características macroscópicas) y otra microscópica (características del tumor; existencia de otras lesiones; estado de los márgenes; presencia o ausencia de invasión vascular).

El **tamaño tumoral** se define en base al diámetro mayor del tumor objetivado macroscópicamente y se expresa en centímetros. En el caso de tumores con componente invasor, tenemos en cuenta el tamaño obtenido tras el análisis microscópico de la pieza quirúrgica.

El diagnóstico deberá tipificar el tumor siguiendo la clasificación de la O.M.S (Organización Mundial de la Salud) para los distintos **tipos histológicos** (World Health Organization Classification of Tumor 2003). En nuestro estudio describimos los tipos ductal y lobulillar infiltrante, ductal no infiltrante y carcinoma inflamatorio. La variedad de carcinoma lobulillar no infiltrante se presenta en todos los casos observados asociada a la variedad infiltrante.

El **grado histológico** se establece de acuerdo a la clasificación de Nottingham, una modificación del sistema de gradación de Bloom y Richardson (Elston y Ellis 1991). En ella se contempla el porcentaje de formación de túbulos, el grado de pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica en un área definida. Todas estas características reciben una puntuación y, en función de la misma, dividimos a los tumores en bien diferenciados (grado I), moderadamente diferenciados (grado II) y pobremente diferenciados (grado III) (Tabla III.2).

**Tabla III.2.** Sistema de clasificación de Nottingham de los grados histológicos en el cáncer de mama (Elston y Ellis 1991).

---

**GRADOS HISTOLOGICOS (Nottingham)**

- Formación de túbulos y/o glándulas: >75%: 1 punto  
10-75%: 2 puntos  
<10%: 3 puntos
- Pleomorfismo nuclear: □Leve: 1 punto  
Moderado: 2 puntos  
Intenso: 3 puntos
- Actividad mitótica (x 10 campos de gran aumento) en el área de 0,152 mm<sup>2</sup>:  
0-5 mitosis..... 1 punto  
6-10 mitosis..... 2 puntos  
= 11 mitosis..... 3 puntos

**Grados**

Grado 1: 3-5 puntos  
Grado 2: 6-7 puntos  
Grado 3: 8-9 puntos

---

Del mismo modo, tras la intervención y a partir de la pieza quirúrgica remitida al anatomopatólogo, se procede al estudio inmunohistoquímico para determinar los **marcadores biológicos** del cáncer de mama. El proceso consta de los siguientes pasos:

- Se desparafina las secciones de 4 µm de tejido fijado en formol e incluido en parafina durante 12 horas en la estufa a 36°C.
- Posteriormente se hidratan con sucesivos pases de alcoholes durante periodos de tiempo variable: 10 minutos en xileno (2 veces), 5 minutos

en etanol al 100%, 5 minutos en etanol al 95%, 5 minutos en etanol al 70% y 2 minutos en agua destilada.

- Se lleva a cabo el desenmascaramiento antigénico por medio de una olla a presión en tampón de citrato sódico 10mmol/l a pH 5'6 durante 3 minutos.
- Se inactiva la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3% (solución bloqueante S2023, DAKO, Glostrup, Dinamarca) durante 5 minutos a temperatura ambiente.
- Después se incuba el anticuerpo primario a la dilución adecuada.
- La inmunodetección se realiza con inmunoglobulinas anti-ratón (anticuerpo secundario), biotiniladas, para después realizar la adición de estreptavidina marcada con peroxidasa y de diaminobenzidina como sustrato. Todas las tinciones inmunohistoquímicas fueron llevadas a cabo mediante el robot automatizado *TechMate 500* (DAKO).
- Por último se contratiñen las secciones con hematoxilina de Harry, se lavan y deshidratan a través de sucesivos pases por alcoholes: 30" en etanol al 95%, 30" en etanol al 100%, 10 minutos en xileno y 1 hora en xileno.

En todos los casos con diagnóstico patológico de cáncer de mama, especialmente en aquellas pacientes en las que se plantea tratamiento sistémico primario, se determinan receptores hormonales, sobreexpresión de cerb-2, p53 e índice Ki-67. Los valores considerados como positivos para cada uno de estos marcadores se describen en la tabla III.3.

**Tabla III.3.** Marcadores biológicos del cáncer de mama (Walker 2008).

<b><u>MARCADOR BIOLÓGICO</u></b>	<b><u>VALORACIÓN</u></b>
Receptores hormonales	Positivo: >10%
Cerb-2	Positivo: 3+ *
p53	Positivo: ≥1%
Ki-67	Alto grado: ≥20%

\* Los casos con un valor intermedio o 2+, deben ser valorados mediante FISH (estudio de hibridación in situ fluorescente)



### 3.3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

El proceso diagnóstico de esta patología comienza cuando las pacientes acuden a la consulta del especialista. Así, determinamos el **motivo de consulta** distinguiendo entre clínico y radiológico. De este modo obtenemos dos grandes grupos: 1) las mujeres que acuden ante la presencia de una tumoración palpable, a nivel mamario o axilar, o por la existencia de síntomas clínicos sospechosos de patología subyacente, que se definen como motivos clínicos; 2) aquellas pacientes que consultan tras la realización de una mamografía, dentro de los programas de diagnóstico precoz de las revisiones ginecológicas rutinarias, con hallazgos que hacen recomendable un estudio más extenso, que serán los denominados radiológicos.

Asimismo, evaluamos la forma de alcanzar el **diagnóstico** del cáncer de mama. Podemos llegar a este por la clínica, en aquellos casos en los que la lesión resulta evidente y con alta sospecha de malignidad ya desde el momento de la exploración física; a través de las técnicas de imagen, ante hallazgos en las mismas compatibles o muy sugestivos de patología tumoral; o bien por la combinación de métodos clínicos y radiológicos.

La mamografía representa la prueba radiológica básica, y la que se realizó en la mayoría de las pacientes de nuestra muestra. No se llevó a cabo inicialmente sobre la mama afecta en los casos excepcionales de tumores en los que la expresión clínica no dejaba lugar a dudas sobre el diagnóstico (tumores >5 cm con ulceración o retracción de la piel y adenopatías palpables), o bien cuando las características de la paciente hacían necesaria la realización de una ecografía inicial. La SEDIM (Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama) recomienda siempre dos proyecciones en cada mama, las conocidas como proyección Oblicuo Medio-Lateral y la proyección Cráneo-Caudal, y considera las indicaciones que se exponen en la tabla III.4.

**Tabla III.4.** Indicaciones para la realización de mamografía propuestas por la SEDIM.

<p align="center"><b><u>EN MUJER ASINTOMÁTICA</u></b> <b><u>(“CRIBADO”)</u></b></p>	<p align="center"><b><u>EN MUJER SINTOMÁTICA</u></b> <b><u>(“DIAGNÓSTICA”)</u></b></p>
<p>A.- Mujeres entre 40 y 70 años (ambas inclusive).</p> <p>B.- Mujeres con antecedentes familiares directos de carcinoma de mama: madre, hermana o hija, a partir de los 35 años (inclusive), con una periodicidad anual.</p> <p>C.- En aquellas mujeres con factores considerados de riesgo de cáncer de mama, generalmente con periodicidad anual, y en mujeres de cualquier edad, sometidas a un tratamiento hormonal sustitutivo.</p> <p>D.- Mujeres candidatas a trasplante de algún órgano y a las que van a someter a técnicas quirúrgicas del tipo mamoplastia de reducción o aumento.</p>	<p>A.- Pacientes menores de 30 años, con sintomatología mamaria no aclarada con la valoración clínica y ultrasonográfica (mamografía del lado afecto).</p> <p>B.- Pacientes a partir de los 30 años (inclusive), con síntomas mamarios no aclarados con la valoración clínica (mamografía bilateral).</p> <p>C.- Pacientes de cualquier edad, a las que se ha detectado un cáncer mamario por otros métodos diagnósticos, y no dispongan de mamografía, como estudio basal de referencia.</p> <p>D.- Pacientes de cualquier edad, con enfermedad metastásica demostrada, sin tumor primario conocido.</p> <p>E.- Pacientes con antecedentes personales de cáncer mamario (mamografía con periodicidad anual).</p>

La utilización del sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System), permite estandarizar la terminología de los informes mamográficos, permitiendo la toma de decisiones. Con la mamografía se establecerá la categoría del BIRADS a la que pertenece la paciente y que determinará el plan asistencial a seguir (American College of Radiology 2003). En la tabla III.5 se detalla esta clasificación.

**Tabla III.5.** Categorías de la evaluación BIRADS (American College of Radiology 2003).

### **SISTEMA BIRADS**

- Categoría 0:** Necesita evaluación adicional por método de imagen,
- Categoría 1:** Negativo
- Categoría 2:** Hallazgo benigno
- Categoría 3:** Hallazgo probablemente benigno. Se sugiere seguimiento en un intervalo corto, habitualmente 6 meses y si está estable otros 6 meses más, para pasar a control anual si no hay cambios.
- Categoría 4\*:** Anormalidad sospechosa. Considerar biopsia
- Categoría 5:** Altamente sugestivo de malignidad (95% de probabilidad de ser maligna). Empezar acciones apropiadas (biopsia percutánea previa al tratamiento quirúrgico).
- Categoría 6\*\*:** Malignidad probada mediante biopsia. Empezar acciones apropiadas (ej. Resección quirúrgica, Radioterapia, Quimioterapia o Mastectomía).

\*La categoría 4 se divide en tres subgrupos, según a la probabilidad de malignidad: 4 A, baja sospecha de malignidad; 4 B, sospecha de malignidad intermedia; 4 C, muy sugestivo de malignidad.

\*\*La categoría 6 no implica una intervención asociada. Se usa para: segundas opiniones o hallazgos ya previamente confirmados como malignos tras biopsia; para monitorización de respuestas a la quimioterapia previa a la cirugía.

En las pacientes de nuestra muestra poblacional, la mamografía se realizó en base a los criterios previamente comentados, y en función de la categoría BIRADS obtenida, se emprendieron las acciones oportunas recomendadas (observación, cirugía, quimioterapia).

Las **microcalcificaciones**, como hallazgo mamográfico, también son objeto de análisis en nuestro estudio. Su presencia es sugestiva de patología maligna subyacente cuando son de pequeño tamaño, monomorfas y aparecen agrupadas (Mincey et al. 2004). Atendiendo a estas características,

determinamos el porcentaje de pacientes que cuentan con microcalcificaciones sospechosas en su estudio radiológico.

Incluimos la realización de la **ecografía mamaria** como método diagnóstico complementario. En las mujeres evaluadas, esta técnica de imagen se realizó para detallar las características de las lesiones encontradas en la exploración física y/o en la mamografía. Sólo en el 2% de las pacientes se llevó a cabo como primera prueba diagnóstica, tratándose de mujeres menores de 30 años. Las indicaciones que se siguieron para su realización se exponen en la tabla III.6 (Baker y Soo 2000).

**Tabla III.6.** Indicaciones para la realización de ecografía mamaria (Baker y Soo 2000).

---

### **ECOGRAFÍA MAMARIA**

- A.- Evaluación de hallazgos patológicos en la exploración física en mujeres menores de 30 años, embarazadas y durante la lactancia, como primer examen.
  - B.- Evaluación de hallazgos patológicos en la exploración física en presencia de mamografía normal o no concluyente.
  - C.- Evaluación de lesiones sospechosas por mamografía en ausencia de hallazgos en la exploración física.
  - D.- Control de lesiones visualizadas sólo con ecografía.
  - E.- En los post-operatorios inmediatos (antes de instaurar tratamiento radioterápico y/o quimioterápico para valoración del lecho quirúrgico).
  - F.- Como guía para el intervencionismo en la mama
- 

Dentro de las técnicas de diagnóstico invasivas, evaluamos la realización de la **PAAF** (Punción-Aspiración con Aguja Fina) como método de elección para obtener una confirmación citológica de las lesiones a estudio. El tamaño de la aguja utilizada es de 23G y en el caso de lesiones no palpables, la punción se realiza guiada por mamografía o por ecografía. Las muestras obtenidas se envían al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio.

Los diagnósticos citológicos se informan de la siguiente manera: C1, muestra inadecuada; C2, benigno; C3, atipias probablemente benignas; C4, sospechosa de malignidad; C5, maligna. En función del resultado obtenido, con PAAF positiva o negativa para malignidad, se toman las decisiones oportunas desde el punto de vista terapéutico. Ante una alta sospecha clínica o radiológica y con PAAF no concluyente, las pacientes fueron sometidas a intervención quirúrgica, con el fin de obtener en un mismo tiempo, tanto el diagnóstico anatomopatológico definitivo, como el tratamiento.

Por último, dentro del apartado del diagnóstico del cáncer de mama, incorporamos la valoración del **TNM clínico y el TNM patológico**. Consiste en evaluar el TNM de los tumores antes de la cirugía, en función de los hallazgos de la exploración física y las pruebas de imagen, y posteriormente, el obtenido tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Con los resultados obtenidos podremos comparar si existen diferencias entre ambos parámetros.

### 3.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Comenzamos el estudio del tratamiento del cáncer de mama analizando el tipo de **técnica quirúrgica** a la que fueron sometidas las pacientes. De forma simplificada, las dividimos en dos grandes grupos: 1) cirugía conservadora; 2) mastectomía. Las indicaciones y la descripción de cada una de ellas, ya fueron expuestas en el apartado 1.7.1 de la introducción.

Dentro de la cirugía conservadora incluimos la tumorectomía, segmentectomía y cuadrantectomía.

Cuando hablamos de mastectomía, las técnicas empleadas son: mastectomía radical de Halsted, radical modificada (Patey, Madden) y mastectomía simple.

Igualmente, evaluamos la realización de **linfadenectomía axilar**. La recogida de datos de las pacientes de nuestra muestra se inició antes de la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela de forma estandarizada en los centros hospitalarios. Es por ello que este trabajo no incluye al grupo de pacientes en las que, a partir del año 2002, se comenzó a realizar esta técnica en nuestro hospital. Por este motivo, a partir de esa fecha

se reduce el número de mujeres que pasan a formar parte de la base de datos del estudio.

La disección de la axila incluye la localización de la vena axilar e identificación del nervio del músculo serrato y el pedículo vasculonervioso del dorsal ancho para evitar lesionarlos. Si esta se hace por niveles, las muestras se envían en envases separados, identificando debidamente los niveles axilares I, II, y III (en caso de haber sido extirpado). Cuando la disección se realiza en bloque, la pieza debe remitirse marcada con: 1 hilo borde externo del pectoral menor; 2 hilos borde interno; 3 hilos vértice. En el informe emitido por el patólogo se hace constar tanto el número de ganglios aislados como los afectados, así como la extensión extracapsular.

Finalmente, atendemos al **tratamiento adyuvante** del cáncer de mama. Observamos el porcentaje de pacientes de nuestra muestra que se han sometido a las distintas terapias, entre las que se incluyen: tratamiento hormonal, radioterapia y quimioterapia.

Dentro del grupo de las pacientes ancianas, con edad igual o superior a 70 años, introducimos las variables **correlación con las guías de tratamiento** y **comorbilidad**. Cuando hablamos de guías de tratamiento, hacemos referencia a las recomendaciones para el tratamiento del cáncer de mama, independientemente de la edad, elaboradas en el M.D. Anderson Cancer Center, actualizadas por última vez en Octubre del 2000 (Giordano et al. 2005). Estas indicaciones se han comparado y completado con las que se recogen en el protocolo para el tratamiento del cáncer de mama realizado por la Comisión de Tumores de nuestro centro (tabla III.7). En base a ellas analizamos el grado de correlación que existe entre el tratamiento recibido por las pacientes de nuestra muestra y el tipo de terapia recomendada para las mismas. Así podemos evaluar el porcentaje de mujeres ancianas que han sido tratadas de acuerdo con las recomendaciones generales propuestas para el manejo integral del cáncer de mama.

**Tabla III.7.** Guías para el tratamiento del cáncer de mama.

(<http://utm=ext01a.mdacc.tmc.edu/mda/cm/cwtguide.nsf/LuHTML/SideBar1>).

---

### **GUÍAS DE TRATAMIENTO**

Cirugía Conservadora: En estadios I y II que no presenten las siguientes contraindicaciones:

- No debe existir sospecha clínica de crecimiento rápido ni síntomas inflamatorios.
- Multicentricidad clínica o radiológica.
- Relación desfavorable entre el tamaño del tumor y el de la mama, que no permita un buen resultado estético.
- Cáncer de mama en el embarazo y en el varón.
- Contraindicaciones para administrar RT.

RT tras cirugía conservadora: Debe administrarse siempre, salvo contraindicación para su uso.

RT postmastectomía: Estadio III o estadio II con 4 ó más ganglios linfáticos afectados, tamaño tumoral  $\geq 5$  cm, afectación de los márgenes quirúrgicos, extensa invasión vascular.

Quimioterapia: Ante la existencia de afectación ganglionar o tumores de tamaño  $\geq 2$  cm. También en tumores entre 1 y 2 cm sin afectación ganglionar (en mujeres jóvenes con factores de riesgo), excepto en las pacientes  $\geq 50$  años con receptores hormonales positivos.

Hormonoterapia: En mujeres con receptores hormonales positivos y tumores  $\geq 1$  cm o afectación ganglionar.

---

RT: Radioterapia

La valoración de la comorbilidad de las pacientes de edad avanzada de nuestra muestra poblacional se ha llevado a cabo tras una anamnesis que ha permitido elaborar una detallada enumeración de las enfermedades concomitantes que presentan. Con estos datos, se procede a su cuantificación utilizando el índice de Charlson, con el fin de obtener una idea aproximada de la complejidad del grupo de mujeres sometidas a estudio (San José y cols. 2004). Este índice otorga una puntuación a una serie de patologías que se manifiestan con relativa frecuencia en las pacientes ancianas. La suma de los puntos obtenidos nos dará el índice de comorbilidad, que se valora de la siguiente manera:

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos
- Comorbilidad baja: 2 puntos
- Alta comorbilidad: a partir de 3 puntos.

En nuestra base de datos revisamos de forma individualizada los antecedentes personales de cada una de las pacientes y en base a los mismos se les otorga una puntuación de acuerdo con los parámetros evaluados por Charlson. Así, la variable comorbilidad recoge al grupo de mujeres ancianas con 3 o más puntos, es decir, con comorbilidad elevada. Del mismo modo, se revisan las patologías que se manifiestan con más frecuencia y se describe el porcentaje en el que se presentan.

Con la información recogida, evaluamos la influencia que ejerce la presencia de enfermedades concomitantes en el tratamiento recibido por las pacientes de más edad que forman parte de nuestro estudio.

Los parámetros incluidos dentro de la valoración del índice de comorbilidad de Charlson quedan reflejados en la tabla III.8.



**Tabla III.8.** Índice de comorbilidad de Charlson (San José y cols. 2004).

### **ÍNDICE DE CHARLSON**

<b>PATOLOGÍAS</b>	<b>puntos</b>
Infarto de miocardio: con evidencia de cambios enzimáticos y/o electrocardiográficos.	1
Insuficiencia cardíaca: historia de disnea de esfuerzo y/o signos clínicos de insuficiencia cardíaca que respondieron al tratamiento médico.	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad respiratoria crónica: con evidencia en la exploración física y pruebas complementarias	1
Enfermedades del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Hepatopatía crónica leve (sin hipertensión portal)	1
Diabetes (en tratamiento farmacológico)	1
Hemiplejia	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa	2
Diabetes con lesión en órganos diana	2
Tumor o neoplasia sólida	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa (con hipertensión portal)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
SIDA	6

### 3.5. SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

#### ▣ *SEGUIMIENTO*

El seguimiento de las pacientes intervenidas por cáncer de mama es importante para controlar su evolución y debe basarse en tres pilares fundamentales: la histología del tumor, el estadio en que se encuentra la enfermedad y el tipo de tratamiento recibido.

Persigue tres objetivos:

- la detección precoz de nuevos primarios
- la detección de recidivas locales potencialmente curables
- la detección de metástasis a cualquier nivel

De forma simplificada, las recomendaciones generales para el seguimiento del cáncer de mama quedan resumidas en la tabla III.9.

**Tabla III.9.** Esquema de seguimiento para el cáncer de mama. ([www.nccn.org](http://www.nccn.org))

<u>EXPLORACIONES RECOMENDADAS</u>	<u>FRECUENCIA</u>
Anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica, marcadores	3-6 meses x 3 años 6-12 meses x 2 años Después anual
Exploración ginecológica	Anual
Mamografía	Anual

La tasa de recidivas locales tras cirugía conservadora y radioterapia, se sitúa entre el 10-20% en los primeros 10 años de seguimiento. Aproximadamente entre un 10-25% de estas pacientes, desarrollarán enfermedad metastásica. Tras cirugía radical seguida de tratamiento adyuvante, la tasa de recurrencia es inferior al 10% (ESMO Guidelines Working Group 2007).

Los principales factores que influyen en la aparición de recidivas locales y metástasis a distancia en el cáncer de mama son el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el grado histológico (Wallgren et al. 2003).

En las pacientes de nuestra muestra analizamos el porcentaje de las mismas con **recidiva local** y con **metástasis a distancia**. En aquellas con recidiva describimos una serie de parámetros relacionados con el tumor primitivo: tipo y grado histológico, tamaño tumoral, afectación ganglionar y tipo de tratamiento recibido.

En el caso de la enfermedad a distancia, evaluamos el porcentaje de mujeres con metástasis y el número de pacientes con metástasis de localización única.

Dentro del seguimiento de las pacientes de nuestra muestra poblacional, incluimos el **linfedema** como parte de las complicaciones tras el tratamiento del cáncer de mama. Se define como un acúmulo de líquido rico en proteínas (linfa) en una extremidad como resultado de una sobrecarga del sistema linfático, en el que el volumen de la linfa acumulada excede a la capacidad de drenaje de la misma. Actualmente se considera que existe linfedema cuando se produce un aumento mayor de 1,5-2 cm en alguno de los perímetros circunferenciales del miembro superior en comparación con el miembro contralateral (Deutsch 2003). Según este criterio diagnóstico la incidencia de linfedema se sitúa en un 25-35% (Meric et al. 2002).

El tiempo de aparición de esta complicación es variable, pudiendo ser de semanas, meses o años. Sin embargo el 75% de los casos se presentan en el primer año tras la intervención quirúrgica.

Las pacientes con cáncer de mama en las que se lleva a cabo linfadenectomía axilar poseen un riesgo de desarrollar linfedema de hasta un 10%. Si además de la cirugía se administra radioterapia sobre la región axilar, el riesgo se incrementa hasta el 20-25% (Campisi et al. 2002).

Con fines clasificatorios se establecen una serie de grados de linfedema, en función de la exploración física y la sintomatología de las pacientes, que permitirá al especialista orientar la gravedad de la situación y, de este modo, establecer las pautas de tratamiento más apropiadas para cada caso (tabla III.10).

Tabla III.10. Grados de linfedema (<http://www.todocancer.org>)

<b><u>GRADOS DE LINFEDEMA</u></b>	
<b>Grado I (infraclinico)</b>	Visible en la linfografía. Pacientes con pesadez en MMSS sin alteración su circunferencia
<b>Grado II</b>	Linfedema reversible con la elevación del miembro
<b>Grado III</b>	Linfedema irreversible
<b>Grado IV</b>	Elefantiasis con cambios visibles en la piel

MMSS: miembro superior

En base a lo anteriormente expuesto, en nuestro estudio analizamos el porcentaje de pacientes con linfedema, la edad de las mismas, el grado, así como el tanto por ciento de mujeres que presentan esta complicación en las que se llevó a cabo linfadenectomía axilar, radioterapia postoperatoria o ambas.

#### □ ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

A partir de la revisión del historial médico de las pacientes y en colaboración con la Comisión de Tumores de nuestro centro, obtenemos los datos en relación con la supervivencia.

Analizamos la supervivencia global actuarial (SG) en el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 1992, fecha en la que se inicia el estudio y de la intervención quirúrgica de la primera paciente incluida diagnosticada de cáncer de mama, y Diciembre de 2009 (17 años). Así, la SG se definió como el tiempo pasado en años desde el tratamiento quirúrgico hasta el fallecimiento o hasta la última revisión. Establecemos la SG total, con el número y porcentaje de pacientes vivas y fallecidas al término del seguimiento, y la supervivencia a los 1, 3, 5, 10 y 15 años desde el momento del diagnóstico.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se consideró como el tiempo transcurrido (en años) desde la fecha de la cirugía hasta la aparición de una recaída o metástasis después de una remisión completa, o hasta el fallecimiento como consecuencia del cáncer. El valor de la SLE se tomó como

cero en aquellos casos en que el individuo no consiguió nunca la remisión completa de la enfermedad.

Posteriormente, evaluamos la asociación que se establece entre la supervivencia y una serie de variables que incluyen los factores pronósticos clásicos del cáncer de mama: tamaño tumoral, afectación ganglionar, estadio, tipo y grado histológico, marcadores biológicos (receptores hormonales, *cerB-2*, *p53*, *Ki-67*), técnica quirúrgica, realización de linfadenectomía, tratamiento adyuvante (hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia), recidiva local y metástasis a distancia. De esta forma determinamos aquellos parámetros que se asocian con una mayor o menor supervivencia, tanto en total de la muestra como en los dos grupos de edad establecidos.

#### **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

A la hora de realizar el estudio descriptivo, las variables cualitativas vienen expresadas por el número de casos (*n*), así como por el porcentaje respecto al total de casos de la variable en cuestión. En relación a las variables cuantitativas, vienen expresadas mediante la media y la desviación estándar.

Para comparar los factores de riesgo, las características de los distintos tumores, los parámetros diagnósticos, el tratamiento administrado y la aparición de linfedema, recidiva local o metástasis a distancia en el seguimiento de las pacientes entre los dos grupos de edad establecidos (menores de 70 y con edad igual o superior a 70 años), se utilizó la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson para variables categóricas. Cuando el número de observaciones esperado era menor a 30, se utilizó la prueba exacta de Fisher (test no paramétrico). Las medias de las edades de aparición de la menarquia, menopausia, así como el número de hijos (variables continuas), se compararon mediante la prueba de T de Student para muestras independientes.

Para la realización de estas pruebas se utilizó el programa estadístico *SPSS v.15.0* para *Windows* (Chicago, Illinois, EEUU).

Las distribuciones de SG y de SLE se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier (Kaplan 1958). Para la comparación de las curvas de supervivencia generadas se empleó el método de *Log-Rank* (Mantel Cox) (Mantel 1966). El intervalo de confianza utilizado fue del 95%. Para los análisis de supervivencia se utilizó el programa *SPSS v15.0*.

Las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor de  $p$  asociado a la prueba estadística de contraste era menor de 0'05.

## **IV. RESULTADOS**

## **IV. RESULTADOS**

Un total de 307 pacientes fueron diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo “B” del Hospital 12 de Octubre, en el periodo comprendido entre Enero de 1992 y Diciembre de 2006. La edad media de las pacientes del estudio se sitúa en  $61,75 \pm 13,76$  años, con un rango de edades desde los 27 hasta los 91 años. Posteriormente se divide la muestra en dos grupos de edad: el grupo A con las pacientes de menos de 70 años y el grupo B, en el que se incluyen aquellas mujeres con 70 años o más. Dentro del primer grupo contamos con 208 pacientes que suponen un 67,8% del total. El grupo B engloba a 99 mujeres que representa el 32,2% restante.

A continuación se exponen detalladamente los resultados obtenidos para las variables del estudio.

### **1. ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL**

#### **1.1 FACTORES DE RIESGO**

##### **□ MENARQUIA**

La edad media de la menarquia es de  $13,06 \pm 1,53$ , con un rango entre los 9-18 años. Del total de la muestra, 45 pacientes presentaron menarquia precoz, lo que supone un 14,7%.

##### **□ MENOPAUSIA**

De entre las 307 pacientes encontramos 237 postmenopáusicas, con una media de edad de aparición de la misma de  $48,88 \pm 4,11$  años y un rango que va desde los 33 hasta los 57 años. Con menopausia tardía aparecen 83 mujeres, que representan un 35% del total.



❑ NÚMERO DE HIJOS

El número medio de hijos es de  $2,31 \pm 1,99$  (rango 0-19). Analizamos también la nuliparidad como factor de riesgo y encontramos a 57 pacientes sin hijos (18,6%).

❑ LACTANCIA MATERNA

De las 250 pacientes de la muestra con hijos, 200 (80%) optaron por la lactancia materna. Las 50 restantes (20%) carecen de historia previa de dicha práctica.

❑ ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER

Obtenemos 73 mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama (23,8%). 47 de ellas, lo que supone un 64,4%, cuentan con algún familiar de primer grado afecto. Las otras 234 pacientes (76,2%) no presentan estos antecedentes en su historial.

❑ OBESIDAD

En nuestra muestra poblacional encontramos 99 pacientes con criterios de obesidad (32,2%), y 208 (67,8%) sin ellos.

## 1.2 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

❑ CLASIFICACIÓN TNM

A la hora de analizar las características del tumor, el sistema de clasificación TNM nos aporta información precisa sobre tres aspectos fundamentales: el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y el estadio. En la muestra observamos un claro predominio de los tumores T1 y T2 sin invasión ganglionar (N0). Del mismo modo, la mayoría de los casos corresponden a neoplasias en estadios precoces, I (28,3%) y IIA (31,3%). Este hecho parece relacionarse con los programas de diagnóstico precoz que permiten una detección temprana de este tipo de patología, con el consiguiente beneficio para las pacientes.

En la tabla IV.1 se resumen los valores obtenidos en las distintas categorías de este sistema de clasificación, con sus porcentajes correspondientes.

**Tabla IV.1.** Clasificación TNM.

<b><u>Clasificación del tumor (T)</u></b>	<b><u>n (%)</u></b>
Tis	13 (4,2)
T1	123 (40,1)
T2	121 (39,4)
T3	18 (5,9)
T4	32 (10,4)
<b><u>Clasificación ganglionar (N)</u></b>	<b><u>n (%)</u></b>
Nx	14 (4,6)
N0	178 (58)
N1	70 (22,8)
N2	40 (13)
N3	5 (1,6)
<b><u>Estadio</u></b>	<b><u>n (%)</u></b>
0	13 (4,2)
I	87 (28,3)
IIA	96 (31,3)
IIB	32 (10,4)
IIIA	39 (12,7)
IIIB	25 (8,1)
IIIC	4 (1,3)
IV	11 (3,6)

#### □ HISTOLOGÍA

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica nos proporciona el tipo histológico del total de casos de cáncer de mama analizados. En nuestra muestra observamos que la mayor parte de los tumores son de tipo infiltrante (tabla IV.2). Se revela un claro predominio del carcinoma ductal infiltrante como tipo histológico más frecuente de nuestro estudio (84,2%).

Los casos de carcinoma lobulillar no infiltrante no quedan reflejados en la estadística dado que su presentación se ha dado siempre asociada a la variedad infiltrante.

**Tabla IV. 2.** Tipos histológicos.

<u>TIPO HISTOLÓGICO</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
DI	253 (82,4)
LI	31 (10,1)
DNI	21 (6,8)
INFLAMATORIO	2 (0,7)

DI: Ductal Infiltrante; LI: Lobulillar Infiltrante; DNI: Ductal No Infiltrante.

□ TAMAÑO TUMORAL

El tamaño medio de los tumores analizados, expresados en cm, es de  $2,75 \pm 2,16$ , con un rango entre 0,1-15 cm.

□ GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

El análisis de la muestra refleja un alto porcentaje de tumores moderadamente diferenciados (grado II). Sin embargo es destacable el elevado número de pacientes con neoplasias pobremente diferenciadas (37,8%) y, por lo tanto, con un peor pronóstico (tabla IV.3.).

**Tabla IV.3.** Grado de diferenciación tumoral.

<u>GRADO DE DIFERENCIACIÓN</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
I	57 (18,6)
II	134 (43,6)
III	116 (37,8)

#### ❑ RECEPTORES HORMONALES

Analizamos la expresión tumoral de receptores de estrógenos y progesterona. En la tabla IV. 4. queda reflejado que la mayor parte de las pacientes a estudio presentan tumores con positividad para el RE (76,9%) y el RP (66,1%).

**Tabla IV.4.** Expresión de receptores hormonales.

<u>RECEPTORES</u>	<u>POSITIVO</u>	<u>NEGATIVO</u>
RE	76,9% (236)	23,1% (71)
RP	66,1% (203)	33,9% (104)

RE: Receptor Estrogénico; RP: Receptor de Progesterona.

#### ❑ RECEPTORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO

Del total de 307 pacientes, sólo 250 presentan datos en relación con la expresión de *cerb-2*. De todas ellas, 98 contaban con *cerb-2* positivo (39,2%), mientras que en las 152 restantes este marcador resultó negativo (60,8%).

#### ❑ REGULADORES DEL CICLO CELULAR

Analizamos el marcador p53 en 250 pacientes. Este resultó positivo en 112 mujeres (44,8%) y negativo en 138 (55,2%).

#### ❑ ÍNDICES DE PROLIFERACIÓN

Utilizamos el Ki-67 como índice de proliferación celular, obteniendo datos para el mismo en 250 pacientes de la muestra. Observamos que 154 mujeres (61,6%) presentan un bajo grado de proliferación mientras que en las 96 restantes (38,4%) el grado proliferativo es alto.

### 1.3 DIAGNÓSTICO

#### □ MOTIVO DE CONSULTA

De manera simplificada, el motivo que lleva a las pacientes a consultar con el especialista puede ser clínico, derivado de la autoexploración mamaria o de la aparición de síntomas sospechosos, o radiológico, tras la realización de una prueba de imagen compatible con la existencia de patología subyacente. Las pacientes que consultaron por los últimos acudieron tras la realización de una mamografía llevada a cabo dentro de los programas de detección precoz de la revisión ginecológica habitual.

En el total de mujeres sometidas a estudio, 224 (73%) solicitaron consulta por motivos exclusivamente clínicos. Las 83 restantes (27%) contaban con una prueba de imagen como punto de partida. (Tabla IV.5).

**Tabla IV.5.** Motivo de consulta.

<u>MOTIVO DE CONSULTA</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
CLÍNICO	224 (73)
RADIOLÓGICO	83 (27)

#### □ TIPO DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de mama de las pacientes se llevó a cabo bien por criterios clínicos en aquellos casos de tumores de gran tamaño con ulceración o retracción de la piel y adenopatías palpables, posteriormente confirmados histológicamente; por criterios radiológicos, basados en la clasificación BIRADS; o por la suma de ambos.

En la mayor parte de los casos (71,7%), el diagnóstico de cáncer de mama se realizó en base a criterios clínicos y radiológicos. En 8 pacientes, los hallazgos de la exploración física bastaron para establecer el

diagnóstico. En las 79 mujeres restantes, ante la ausencia de expresión clínica, se llegó al diagnóstico por métodos puramente radiológicos (tabla IV.6).

**Tabla IV.6.** Tipo de diagnóstico.

<u>TIPO DE DIAGNÓSTICO</u>	<u>PACIENTES</u>
	<u>n (%)</u>
CLÍNICO	8 (2,6)
RADIOLÓGICO	79 (25,7)
CLÍNICO + RADIOLÓGICO	220 (71,7)

#### □ MICROCALCIFICACIONES

La presencia de microcalcificaciones en la mamografía, en función de sus características, puede ser sugestiva de patología mamaria maligna subyacente. Evaluamos la presencia o ausencia de microcalcificaciones sospechosas en aquellas pacientes a las que se les realizó mamografía durante el proceso diagnóstico (298 pacientes). Este hallazgo radiológico aparece en 121 mujeres (40,6%), y no se observa en las 177 restantes (59,4%).

#### □ ECOGRAFÍA

La ecografía resulta especialmente rentable para el diagnóstico del cáncer de mama en las mujeres más jóvenes. También puede realizarse en caso de duda cuando la mamografía no resulta concluyente.

En nuestra muestra poblacional se realizó ecografía a 187 pacientes (60,9%). En el resto de casos (120 pacientes: 39,1%), esta prueba de imagen no fue necesaria para alcanzar un diagnóstico.

#### □ PAAF

La PAAF se utilizó como método para obtener una confirmación citológica de las lesiones observadas tanto en la exploración física como en

las pruebas de imagen realizadas. Así obtenemos que la PAAF se llevó a cabo en 239 pacientes (77,9%), omitiéndose en las 68 pacientes restantes.

Del mismo modo, el análisis de las muestras obtenidas con la punción fue positivo o sugestivo de malignidad en 207 mujeres (86,6%) de las 239 en las que se realizó esta prueba diagnóstica. En las otras 32 pacientes (13,4%), el resultado fue negativo.

#### □ TNM CLÍNICO / TNM PATOLÓGICO

Dentro del sistema de clasificación TNM, realizamos un análisis de los distintos parámetros que la componen, antes y después de la intervención, con el consiguiente estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Enfrentamos los resultados con el fin de valorar la relación que se establece entre ambos parámetros.

Obtenemos que el T clínico fue igual al T patológico en la mayoría de los casos (189 pacientes: 61,6%). El tamaño tumoral observado en la exploración física resultó inferior al registrado tras la intervención quirúrgica en 93 mujeres (30,3 %) y superior en las 25 pacientes restantes (8,1%). La tabla IV.7 recoge los resultados mencionados.

**Tabla IV.7.** Relación T clínico / T patológico.

<b>T Clínico / T Patológico</b>	
Igual	<b>189 pacientes (61,6%)</b>
T clínico >	25 pacientes (8,1%)
T clínico <	93 pacientes (30,3%)

También evaluamos la afectación ganglionar que resulta de la exploración física o bien de las pruebas de imagen llevadas a cabo en el momento del diagnóstico, y la comparamos con la que obtenemos una vez realizada la intervención quirúrgica.

El grado de invasión ganglionar objetivado clínica y radiológicamente fue igual al observado tras la cirugía en 188 casos (64,2%), menor en 83

pacientes (28,3%) y superior en las otras 22 mujeres (7,5%), tal y como se refleja en la tabla IV.8.

**Tabla IV.8.** Relación N clínico / N patológico.

<b>N Clínico / N Patológico</b>	
Igual	<b>188 pacientes (64,2%)</b>
N clínico >	22 pacientes (7,5%)
N clínico <	83 pacientes (28,3%)

Finalmente, atendemos al estadio en que se encuentra la enfermedad, comprobando si existen diferencias entre los datos obtenidos por la clínica y los que resultan del estudio microscópico de la pieza. Los resultados quedan recogidos en la tabla IV.9.

**Tabla IV.9.** Relación entre el estadio clínico y el patológico.

<b>Estadio Clínico / Estadio Patológico</b>	
Igual	<b>143 pacientes (46,6%)</b>
Estadio clínico >	33 pacientes (10,7%)
Estadio clínico <	131 pacientes (42,7%)

## 1.4 TRATAMIENTO

### □ TÉCNICA QUIRÚRGICA

En cuanto al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, el análisis de las pacientes de nuestra muestra se realiza tras dividir las en dos grandes grupos: en función de si se han sometido a cirugía conservadora o a una mastectomía. Obtenemos un mayor porcentaje de mastectomías realizadas



(62,2%) con respecto a los casos en los que se llevó a cabo una técnica más conservadora (37,8%). Los resultados se recogen en la tabla IV.10.

**Tabla IV.10.** Técnica quirúrgica.

<u>TÉCNICA</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
CC	116 (37,8)
MASTECTOMÍA	191 (62,2)

CC: Cirugía Conservadora

#### □ LINFADENECTOMÍA

Evaluamos el porcentaje de pacientes de la muestra que han sido sometidas a linfadenectomía. Así, este procedimiento se lleva a cabo en 288 mujeres, que representan un 93,8% del total. En las otras 19 pacientes no se realizó linfadenectomía (6,2%).

Por otro lado, analizamos el número de ganglios aislados y el porcentaje de los mismos que resultan afectados tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. (Tabla IV.11).

**Tabla IV.11.** Análisis ganglionar.

<u>GANGLIOS</u>	<u>PACIENTES</u>
ASLADOS	14,20 ± 6,73 rango (1-39)
POSITIVOS	114 (39,6%)
NEGATIVOS	174 (60,4%)

#### □ TRATAMIENTO ADYUVANTE

Una vez llevada a cabo la intervención quirúrgica existen otros tratamientos que se indican en función de los resultados obtenidos tras el

estudio anatomopatológico, contribuyendo así al control de la enfermedad. Los resultados del estudio descriptivo de esta variable en el total de la muestra quedan reflejados en la tabla IV. 12. El 86,6% de las pacientes de la muestra recibió tratamiento hormonal. La radio y quimioterapia fue administrada en el 59,6% y 55,05% de las pacientes respectivamente.

**Tabla IV.12.** Tratamiento adyuvante.

<u>TRATAMIENTO ADYUVANTE</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
<b>Hormonoterapia</b>	
Sí	266 (86,6)
No	41 (13,4)
<b>Radioterapia</b>	
Sí	183 (59,6)
No	124 (40,4)
<b>Quimioterapia</b>	
Sí	169 (55,05)
No	138 (44,95)

## 2. ESTUDIO DESCRIPTIVO POR GRUPOS DE EDAD

### 2.1 GRUPO A: menores de 70 años

#### **2.1.1 FACTORES DE RIESGO**

Analizamos el conjunto de variables dentro de los factores de riesgo del cáncer de mama en el subgrupo poblacional de las pacientes menores de 70 años (n= 208). Los valores obtenidos para cada factor de riesgo con su media y/o porcentaje correspondiente quedan recogidos en la tabla IV.13. Destacamos el elevado porcentaje de pacientes que optan por la lactancia materna (73,7%); el escaso número de mujeres nulíparas, por

debajo del 20%; y el hecho de que una cuarta parte de las pacientes de este grupo (28,4%) cuente en su historial con antecedentes familiares de cáncer de mama, siendo más de la mitad de estos casos familiares de primer grado (66,1%).

**Tabla IV.13.** Factores de riesgo en el grupo A (<70 años).

<u>VARIABLES</u>	<u>PACIENTES</u>
EDAD DE LA MENARQUIA*	12,97 ± 1,48 ( 9-18 )
EDAD DE LA MENOPAUSIA*	48,93 ± 4,43 ( 33-57 )
NÚMERO DE HIJOS*	2,12 ± 1,91 ( 0-19 )
MENARQUIA PRECOZ**	32 (15,4%)
MENOPAUSIA TARDÍA**	58 (42%)
NULÍPARAS**	41 (19,7%)
LACTANCIA MATERNA**	
SÍ	123 ( 73,7% )
NO	44 ( 26,3% )
ANTECEDENTES FAMILIARES CÁNCER**	
SÍ	59 ( 28,4% )
	*1 <sup>er</sup> grado: 39 ( 66,1% )
NO	149 ( 71,6% )
OBESIDAD**	
SÍ	54 ( 26% )
NO	154 ( 74% )

\* Las variables se expresan por la media, desviación estándar y rango

\*\* Las variables se expresan por el número de pacientes (n) y porcentaje (%).

## 2.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

### □ CLASIFICACIÓN TNM

En este grupo de edad el análisis de los distintos parámetros de la clasificación TNM pone de manifiesto el predominio de tumores T1 y T2, N0, en estadios I y IIA. Es decir, se trata fundamentalmente de tumores de pequeño tamaño (hasta 5 cm de diámetro máximo) que no afectan estructuras vecinas, sin afectación ganglionar y sin metástasis a distancia.

En la tabla IV.14. se recogen los porcentajes obtenidos para cada uno de los parámetros analizados.

**Tabla IV.14.** Clasificación TNM para el grupo A (<70 años).

<b><u>Clasificación del tumor (T)</u></b>	
Tis	12 (5,8%)
T1	93 (44,7%)
T2	76 (36,5%)
T3	13 (6,3%)
T4	14 (6,7%)
<b><u>Clasificación ganglionar (N)</u></b>	
Nx	8 (3,8%)
N0	124 (59,6%)
N1	53 (25,5%)
N2	20 (9,6%)
N3	3 (1,4%)
<b><u>Estadio</u></b>	
0	12 (5,8%)
I	68 (32,7%)
IIA	63 (30,3%)
IIB	23 (11,1%)
IIIA	25 (12%)
IIIB	9 (4,3%)
IIIC	2 (1%)
IV	6 (2,9%)

□ HISTOLOGÍA

Observamos que en este grupo, al igual que en el total de la muestra, el tipo histológico que se presenta con más frecuencia es el ductal infiltrante (80,3%). Este y el resto de resultados obtenidos quedan especificados en la tabla IV.15.

**Tabla IV.15.** Tipos histológicos del grupo A (<70 años).

<u>TIPO HISTOLÓGICO</u>	<u>PACIENTES</u>
	<u>n (%)</u>
DI	167 (80,3)
LI	21 (10,1)
DNI	19 (9,1)
INFLAMATORIO	1 (0,5)

DI: Ductal Infiltrante; LI: Lobulillar Infiltrante; DNI: Ductal No Infiltrante.

□ TAMAÑO TUMORAL

Para este grupo de edad, el tamaño medio de los tumores analizados evidencia que por lo general se trata de tumores de pequeño tamaño, por debajo de 3 cm. ( $2,52 \pm 2,02$ ; rango 0,1-15).

□ GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

Los tumores de mama incluidos en el grupo A son en su mayoría moderadamente diferenciados (43,3%). Existe a su vez, un alto porcentaje de los mismos con bajo grado de diferenciación (38%), siendo los tumores de grado 1 o bien diferenciados los menos frecuentes (18,8%) (Tabla IV.16).

**Tabla IV.16.** Grados de diferenciación tumoral en el grupo A (<70 años).

<u>GRADO</u>	<u>NÚMERO DE PACIENTES</u>	<u>PORCENTAJE</u>
I	39	18,8%
II	90	43,3%
III	79	38%

□ RECEPTORES HORMONALES

En este apartado, y tal y como recoge la tabla IV.17, observamos que la mayor parte de las pacientes presentan positividad para ambos receptores hormonales (72,6% y 62%).

**Tabla IV.17.** Receptores hormonales en el grupo A (<70 años).

<u>RECEPTORES HORMONALES</u>	<u>POSITIVOS</u>	<u>NEGATIVOS</u>
RE	72,6% (151)	27,4% (57)
RP	62% (129)	38% (79)

RE: Receptor Estrogénico; RP: Receptor de Progesterona.

□ RECEPTORES DE FACTORES DE CRECIMIENTO

De las 178 pacientes analizadas, 77 (43,3%) presentan positividad para cerB-2. Las 101 restantes (56,7%) resultaron negativas para este marcador.

□ REGULADORES DEL CICLO CELULAR

Presentaron positividad para el marcador p53, 91 de las 178 pacientes analizadas (51,1%). Sin embargo, el análisis fue negativo en 87 mujeres (48,9%).

□ ÍNDICES DE PROLIFERACIÓN

Encontramos datos referentes al índice Ki-67 en 175 pacientes de la muestra. 75 de ellas, lo que supone el 42,9%, presentan un alto grado de proliferación. En las otras 100 pacientes (57,1%) el grado proliferativo es bajo.

### 2.1.3 DIAGNÓSTICO

□ MOTIVO DE CONSULTA

El análisis de esta variable pone de manifiesto que en el grupo de pacientes menores de 70 años, el principal motivo de consulta es puramente clínico (62,5%), ante los hallazgos obtenidos en la exploración física o tras la aparición de sintomatología sospechosa. (Tabla IV.18). Sólo el 37,5% consultó a causa de las alteraciones objetivadas en las pruebas radiológicas.

**Tabla IV.18.** Motivo de consulta en el grupo A (<70 años).

<u>MOTIVO DE CONSULTA</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
CLÍNICO	130 (62,5)
RADIOLÓGICO	78 (37,5)

□ TIPO DE DIAGNÓSTICO

Encontramos que la mayor parte de las mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama por una combinación de expresión clínica y técnicas de imagen (62%). Del mismo modo observamos que un alto porcentaje de pacientes (35,6%), se diagnostican por métodos radiológicos, dado que en estos casos se trata de tumores que no se han manifestado clínicamente.

El diagnóstico exclusivamente clínico se realizó tan sólo en 5 pacientes. (Tabla IV.19).

**Tabla IV.19.** Tipo de diagnóstico en el grupo A (<70 años).

<u>TIPO DE DIAGNÓSTICO</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
CLÍNICO	5 (2,4)
RADIOLÓGICO	74 (35,6)
CLÍNICO + RADIOLÓGICO	129 (62)

□ MICROCALCIFICACIONES

Se realizó mamografía en 203 de las pacientes de este grupo de edad. Se objetivaron microcalcificaciones en 93 de ellas (45,8%), mientras que en las 110 mujeres restantes (54,2%) no se evidenció este hallazgo radiológico.

□ ECOGRAFÍA

La ecografía, como método diagnóstico, se llevó a cabo en 125 pacientes (60,1%). Las otras 83 mujeres (39,9%), no se sometieron a este estudio de imagen.

□ PAAF

Para obtener una confirmación citológica del diagnóstico de sospecha de cáncer de mama, se realizó una PAAF en 157 de las pacientes menores de 70 años (75,5%). No se llevó a cabo en 51 mujeres, que representan un 24,5% del total.

□ TNM CLÍNICO / T NM PATOLÓGICO

Dentro del grupo A, analizamos en primer lugar la relación que se establece entre el tamaño tumoral o T objetivado clínicamente y el que



obtenemos tras el estudio de la pieza quirúrgica. Así comprobamos que, aunque en la mayoría de los casos (54,8%) ambos parámetros son iguales, existe un elevado porcentaje de pacientes en los que el tamaño del tumor medido tras su extirpación resulta superior al evidenciado previamente (38,5%). (Tabla IV.20).

**Tabla IV.20.** Relación T clínico / T patológico en el grupo A (<70 años).

<b><u>T Clínico / T Patológico</u></b>	
Igual	<b>114 pacientes (54,8%)</b>
T clínico >	14 pacientes (6,7%)
T clínico <	80 pacientes (38,5%)

En relación al grado de afectación ganglionar o N medido antes y después de la intervención quirúrgica, obtenemos que este es igual en 127 de las pacientes menores de 70 años (63,5%). En un 7% de los casos el N clínico fue superior al obtenido tras el estudio anatomopatológico y, en el 29,5% restante, obtenemos que el numero de ganglios afectados en el análisis tras la cirugía es mayor. (Tabla IV.21).

**Tabla IV.21.** Relación N clínico / N patológico en el grupo A (<70 años).

<b><u>N Clínico / N Patológico</u></b>	
Igual	<b>127 pacientes (63,5%)</b>
N clínico >	14 pacientes (7%)
N clínico <	59 pacientes (29,5%)

Por último, estudiamos la relación que se establece entre el estadio clínico y el patológico, encontrando un elevado porcentaje de pacientes con un estadio definitivo superior al esperado tras la evaluación preoperatoria. (Tabla IV.22).

**Tabla IV.22.** Relación entre el estadio clínico y patológico en el grupo A (<70 años).

<b>Estadio Clínico / Estadio Patológico</b>	
Igual	93 pacientes (44,7%)
Estadio clínico >	15 pacientes (7,2%)
Estadio clínico <	<b>100 pacientes (48,1%)</b>

#### 2.1.4. TRATAMIENTO

##### □ TÉCNICA QUIRÚRGICA

En la tabla IV.23 se resumen los datos obtenidos tras analizar el tipo de intervención quirúrgica a la que se someten las pacientes incluidas en este grupo. La mastectomía es la técnica más utilizada (56,3%), aunque los porcentajes observados con respecto a la cirugía conservadora (43,8%), son bastante similares.

**Tabla IV.23.** Técnica quirúrgica en el grupo A (<70 años).

<u>TÉCNICA</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
CC	91 (43,8)
MASTECTOMÍA	117 (56,3)

CC: Cirugía Conservadora.

##### □ LINFADENECTOMÍA

La linfadenectomía axilar se realizó en 197 de las 208 pacientes que integran el grupo A, lo que representa un 94,7%. En las otras 11 mujeres (5,3%), no se llevó a cabo esta técnica.

En la tabla IV.24 quedan recogidos los datos correspondientes al análisis de los ganglios obtenidos en la intervención quirúrgica. Se aislaron una

media de 14-15 ganglios, de los cuales resultaron positivos el 38,1%, y negativos el 61,9%.

**Tabla IV.24.** Aislamiento ganglionar en el grupo A (<70 años).

<u>GANGLIOS</u>	<u>PACIENTES</u>
ASLADOS	14,75 ± 6,82 rango (1-39)
POSITIVOS	75 (38,1%)
NEGATIVOS	122 (61,9%)

□ TRATAMIENTO ADYUVANTE

En este grupo de edad, el 85% de las pacientes recibieron tratamiento hormonal tras la cirugía, radioterapia el 69% y se administró quimioterapia hasta en el 66% de los casos. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla IV.25.

**Tabla IV.25.** Tratamiento adyuvante en el grupo A (<70 años).

<u>TRATAMIENTO ADYUVANTE</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
<b>Hormonoterapia</b>	
Sí	177 (85,1)
No	31 (14,9)
<b>Radioterapia</b>	
Sí	143 (68,8)
No	65 (31,3)
<b>Quimioterapia</b>	
Sí	137 (65,9)
No	71 (34,1)

## 2.2 GRUPO B: $\geq 70$ años

### 2.2.1 FACTORES DE RIESGO

Se lleva a cabo un estudio descriptivo del conjunto de variables incluidas en los factores de riesgo en el grupo de mujeres mayores de 70 años ( $n=99$  pacientes). Los resultados quedan recogidos en la tabla IV.26. Destacamos, por un lado, el bajo porcentaje de mujeres nulíparas (16,2%) y con menarquia precoz (13,1%). Por otra parte, hay sólo un 14,1% de pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama, pero el 57,1% de las mismas cuentan con familiares de primer grado con esta patología. Del mismo modo, observamos que la gran mayoría de las mujeres a partir de 70 años (92,8%), han optado por la lactancia materna y que hasta un 45,5% de las mismas cumplen criterios de obesidad.

**Tabla IV.26.** Factores de riesgo en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>VARIABLES</u>	<u>PACIENTES</u>
EDAD DE LA MENARQUIA	13,25 $\pm$ 1,63 rango ( 10-18)
EDAD DE LA MENOPAUSIA	48,81 $\pm$ 3,64 rango ( 36-57)
NÚMERO DE HIJOS	2,71 $\pm$ 2,12 rango ( 0-10)
MENARQUIA PRECOZ	13 (13,1%)
MENOPAUSIA TARDÍA	25 (25,3%)
NULÍPARAS	16 (16,2%)
LACTANCIA MATERNA	
SÍ	77 (92,8% )
NO	6 ( 7,2% )
ANTECEDENTES FAMILIARES CÁNCER	
SÍ	14 ( 14,1% ) 1 <sup>er</sup> grado: 8 (57,1% )
NO	85 ( 85,9% )
OBESIDAD	
SÍ	45 ( 45,5% )
NO	54 ( 54,5% )

## 2.2.2 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

### □ CLASIFICACIÓN TNM

Tal y como se refleja en la tabla IV.27, la mayor parte de los tumores encontrados en este grupo son T2 y T1, sin afectación ganglionar y en estadio IIA. Por tanto, se trata de tumores de menos de 5 cm, N0 y en un estadio poco avanzado, sin implicación de estructuras vecinas o metástasis a distancia.

**Tabla IV.27.** Clasificación TNM en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>Clasificación del tumor (T)</u>	<u>n (%)</u>
Tis	1 (1)
T1	30 (30,3)
T2	45 (45,5)
T3	5 (5,1)
T4	18 (18,2)
<u>Clasificación ganglionar (N)</u>	<u>n (%)</u>
Nx	6 (6,1)
N0	54 (54,5)
N1	17 (17,2)
N2	20 (20,2)
N3	2 (2)
<u>Estadio</u>	<u>n (%)</u>
0	1 (1)
I	19 (19,2)
IIA	33 (33,3)
IIB	9 (9,1)
IIIA	14 (14,1)
IIIB	16 (16,2)
IIIC	2 (2)
IV	5 (5,1)

### □ HISTOLOGÍA

Los diferentes tipos histológicos con los porcentajes correspondientes a este grupo, quedan reflejados en la tabla IV.28. Las variedades infiltrantes son las que se presentan con más frecuencia, y dentro de ellas, el carcinoma ductal infiltrante, al igual que en grupo A y que en el total de la muestra, resulta ser el tipo más frecuente (86,9%).

**Tabla IV.28.** Tipos histológicos en el Grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>TIPO HISTOLÓGICO</u>	<u>NÚMERO DE PACIENTES</u>	<u>PORCENTAJE</u>
DI	86	86,9%
LI	10	10,1%
DNI	2	2%
INFLAMATORIO	1	1%

DI: Ductal Infiltrante; LI: Lobulillar Infiltrante; DNI: Ductal No Infiltrante.

### □ TAMAÑO TUMORAL

En este grupo de edad, de las 99 pacientes analizadas, el tamaño medio tumoral fue de  $3,25 \pm 2,36$  cm, algo superior al observado en el grupo de mujeres de menos de 70 años, con un rango situado entre 0,5 y 14 cm.

### □ GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

Para cada grado de diferenciación, se ha obtenido un número de pacientes y un porcentaje, tal y como muestra la tabla IV.29. Se trata en su mayoría de tumores moderadamente diferenciados o grado II (44,4%), aunque el porcentaje de tumores con bajo grado de diferenciación (grado III) es bastante elevado (37,4%).

**Tabla IV.29.** Grado de diferenciación tumoral en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>GRADO</u>	<u>NÚMERO DE PACIENTES</u>	<u>PORCENTAJE</u>
I	18	18,2%
II	44	44,4%
III	37	37,4%

□ RECEPTORES HORMONALES

Los datos acerca de la expresión de receptores hormonales se recogen en la tabla IV.30. En ella observamos que la mayor parte de las pacientes presentan positividad para ambos tipos de receptor, fundamentalmente el estrogénico (85,9%).

**Tabla IV.30.** Receptores hormonales en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>RECEPTORES HORMONALES</u>	<u>POSITIVOS</u>	<u>NEGATIVOS</u>
RE	85,9% (85)	14,1% (14)
RP	74,7% (74)	25,3% (25)

RE: Receptor Estrogénico; RP: Receptor de Progesterona.

□ RECEPTORES DE FACTORES DE CRECIMIENTO

De las 99 pacientes del grupo, disponemos y analizamos los datos sobre la expresión de cerB-2 en 72 mujeres, de las cuales resultó positivo en 21 casos (29,2%) y negativo en los 51 restantes (70,8%).

□ REGULADORES DEL CICLO CELULAR

Entre las 72 pacientes con datos referentes a p53, encontramos resultados positivos para p53 en 21 mujeres (29,2%). En los otros 51 casos el resultado fue negativo para este marcador biológico (70,8%).

□ ÍNDICES DE PROLIFERACIÓN

En este grupo de edad contamos con datos para el marcador Ki-67 en 75 pacientes. De ellas, 54 (72%) presentan un bajo índice proliferativo y 21 (28%) un índice de proliferación alto.

### 2.2.3 DIAGNÓSTICO

□ MOTIVO DE CONSULTA

Los resultados obtenidos tras analizar el motivo por el que las pacientes a partir de 70 años acuden a la consulta, reflejan que este es, en casi todos los casos (94,9%), exclusivamente clínico. Por tanto, se trata de mujeres que consultan por tumores que, en mayor o menor grado, ya tienen expresión clínica. (Tabla IV.31).

**Tabla IV.31.** Motivo de consulta en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>MOTIVO DE CONSULTA</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
CLÍNICO	94 (94,9)
RADIOLÓGICO	5 (5,1)

□ TIPO DE DIAGNÓSTICO

La mayor parte de las pacientes incluidas en este grupo de edad se diagnostican por métodos clínicos y radiológicos (91,9%). Tal y como muestra la tabla IV.32, es muy bajo el porcentaje de mujeres en las que se alcanza el diagnóstico únicamente mediante técnicas de imagen (5,1%), así como aquellas en las que los signos y síntomas clínicos resultan del todo concluyentes para el diagnóstico de cáncer de mama (3%).



Tabla IV.32. Tipo de diagnóstico en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>TIPO DE DIAGNÓSTICO</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
CLÍNICO	3 (3)
RADIOLÓGICO	5 (5,1)
CLÍNICO + RADIOLÓGICO	91 (91,9)

□ MICROCALCIFICACIONES

La mamografía, realizada en 96 pacientes de las 99 que integran el grupo B, evidenció microcalcificaciones en 28 de ellas (29,2%). En las 68 mujeres restantes la radiología no mostró este hallazgo (70,8%).

□ ECOGRAFÍA

Esta técnica de imagen, se empleó para el diagnóstico de cáncer de mama en 62 pacientes (62,6%). En las otras 37 mujeres (37,4%), no se indicó esta prueba diagnóstica.

□ PAAF

La confirmación citológica de la existencia de malignidad en los tumores a estudio se obtuvo por medio de la PAAF en 82 pacientes, es decir, en el 82,2%. En el resto de casos, 17 mujeres (17,2%), esta prueba diagnóstica no se llevó a cabo.

□ TNM CLÍNICO / TNM PATOLÓGICO

La tabla IV.33 recoge los datos que hacen referencia a la relación que se establece entre el tamaño tumoral clínico y patológico de las pacientes a estudio. Estos dos parámetros son iguales en la mayoría de los casos (75,8%). El T clínico es mayor en el 11,1% y menor que el patológico en el otro 13,1%.

**Tabla IV.33.** Relación T clínico / T patológico en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<b><u>T Clínico / T Patológico</u></b>	
Igual	<b>75 pacientes (75,8%)</b>
T clínico >	11 pacientes (11,1%)
T clínico <	13 pacientes (13,1%)

La afectación ganglionar objetivada durante el proceso diagnóstico resulta igual a la obtenida tras la linfadenectomía en el 65,6% de los casos. En 24 de las pacientes evaluadas (25,8%), el número de ganglios afectados tras el estudio de la pieza quirúrgica fue superior al observado antes de la intervención. En un pequeño porcentaje, en torno al 8,6%, el N clínico fue superior al patológico. (Tabla IV.34).

**Tabla IV.34.** Relación N clínico / N patológico en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<b><u>N Clínico / N Patológico</u></b>	
Igual	<b>61 pacientes (65,6%)</b>
N clínico >	8 pacientes (8,6%)
N clínico <	24 pacientes (25,8%)

El análisis de la relación que se establece entre el estadio obtenido preoperatoriamente y el patológico, revela que en el 50,5% de las pacientes ancianas suele ser equivalente. Sin embargo, el estadio clínico resulta menor hasta en el 31,3% de los casos. (Tabla IV.35).

**Tabla IV.35.** Relación entre el estadio clínico y patológico en el grupo B ( $\geq 70$  años)

<b><u>Estadio Clínico / Estadio Patológico</u></b>	
Igual	<b>50 pacientes (50,5%)</b>
Estadio clínico >	18 pacientes (18,2%)
Estadio clínico <	31 pacientes (31,3%)

## 2.2.4. TRATAMIENTO

### □ TÉCNICA QUIRÚRGICA

Una cuarta parte de las pacientes de este grupo, se vieron sometidas a una cirugía conservadora (25,3%). Así, tal y como podemos observar en la tabla IV.36, en la mayoría de los casos la mastectomía fue la técnica más utilizada.

**Tabla IV.36.** Técnica quirúrgica en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>TÉCNICA</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
CC	25 (25,3)
MASTECTOMÍA	74 (74,7)

CC: Cirugía Conservadora.

### □ LINFADENECTOMÍA

La linfadenectomía axilar se llevó a cabo en 91 pacientes (91,9%), situándose la media de ganglios aislados en  $13 \pm 6,42$ . De todos ellos, 39 (42,9%) fueron positivos y 52 (57,1%) negativos (tabla IV.37).

**Tabla IV.37.** Aislamiento ganglionar en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>GANGLIOS</u>	<u>PACIENTES</u>
AISLADOS	$13 \pm 6,42$ rango (1-32)
POSITIVOS	39 (42,9%)
NEGATIVOS	52 (57,1%)

### □ TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tipo y el porcentaje de pacientes a partir de 70 años que recibieron cada una de las modalidades de tratamiento adyuvante se recoge en la

tabla IV.38. Encontramos un claro predominio de la hormonoterapia, que se administró hasta en el 90% de las mujeres pertenecientes a este grupo de edad. La radio y quimioterapia se utilizaron en menor medida.

**Tabla IV.38.** Tratamiento adyuvante en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<u>TRATAMIENTO ADYUVANTE</u>	<u>PACIENTES</u> <u>n (%)</u>
<b>Hormonoterapia</b>	
Sí	89 (89,9)
No	10 (10,1)
<b>Radioterapia</b>	
Sí	40 (40,4)
No	59 (59,6)
<b>Quimioterapia</b>	
Sí	31 (31,3)
No	68 (68,7)

#### ❑ CORRELACIÓN CON LAS GUÍAS CLÍNICAS DE TRATAMIENTO

Tal y como se menciona en el apartado 3.4. de Material y Métodos, existen guías de tratamiento para el cáncer de mama que intentan simplificar las pautas a seguir en el manejo de esta patología. Estos protocolos de actuación no establecen diferencias con respecto a la edad de las pacientes a tratar. Por este motivo, se decide evaluar el grado de correlación que se establece entre estas guías clínicas y el tipo de tratamiento al que se han sometido las mujeres ancianas de nuestra muestra.

##### a) Cirugía conservadora

Analizamos por un lado, y en función de las características del tumor, el porcentaje de pacientes en las que estaría indicada la cirugía conservadora, tomando como referencia las guías de tratamiento. Por otro lado, el número

de mujeres en las que se llevó a cabo este tipo de técnica quirúrgica. Finalmente, evaluamos el grado de correlación establecido entre el tratamiento realizado y el indicado.

Observamos que en el 64,6% de los casos existe correlación entre la indicación de cirugía conservadora y la realización de la misma. (Tabla IV.39).

**Tabla IV.39.** Correlación con las guías de tratamiento (cirugía conservadora) en la mujer anciana.

<b><u>Cirugía conservadora</u></b>	
<b>Indicada</b>	
Sí	44 pacientes (44,4%)
No	55 pacientes (55,6%)
<b>Realizada</b>	
Sí	25 pacientes (25,3%)
No	74 pacientes (74,7%)
<b>Guías clínicas</b>	
Correlación	64 pacientes (64,6%)
Sin correlación	35 pacientes (35,4%)

#### *b)* Tratamiento hormonal

Del mismo modo que en el apartado anterior, en las mujeres ancianas analizamos: la indicación de la hormonoterapia en base a las guías de tratamiento; el porcentaje de pacientes en las que se administró esta terapia, y la relación existente entre ambos parámetros.

En la tabla IV.40 se recogen los resultados obtenidos. En ella se objetiva que en la mayoría de los casos (93,9%) existe correlación entre la indicación del tratamiento hormonal y el número de pacientes en las que se administró.

**Tabla IV.40.** Correlación con las guías de tratamiento (hormonoterapia) en la mujer anciana.

<b><u>Tratamiento hormonal</u></b>	
<b>Indicado</b>	
Sí	85 pacientes (85,9%)
No	14 pacientes (14,1%)
<b>Administrado</b>	
Sí	89 pacientes (89,9%)
No	10 pacientes (10,1%)
<b>Guías clínicas</b>	
Correlación	93 pacientes (93,9%)
Sin correlación	6 pacientes (6,1%)

## c) Radioterapia

En lo referente a la administración de radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, evaluamos el número de casos en los que se indica su utilización, así como el porcentaje de pacientes en las que se lleva a cabo y la correlación que se establece entre estas dos situaciones. (Tabla IV.41).

Observamos que la radioterapia se indica en casi un 60% de los casos y se administra en el 40% de los mismos. Así, el porcentaje de mujeres ancianas tratadas de acuerdo con las guías de tratamiento, se sitúa en torno al 70%.

**Tabla IV.41.** Correlación con las guías de tratamiento (radioterapia) en la mujer anciana.

<b><u>Radioterapia</u></b>	
<b>Indicada</b>	
Sí	57 pacientes (57,6%)
No	42 pacientes (42,4%)
<b>Administrada</b>	
Sí	40 pacientes (40,4%)
No	59 pacientes (59,6%)
<b>Guías clínicas</b>	
Correlación	68 pacientes (68,7%)
Sin correlación	31 pacientes (31,3%)

## d) Quimioterapia

En la tabla IV.42 se describe con detalle el número de casos, con sus porcentajes correspondientes, en los que se indica el tratamiento con quimioterapia, aquellos en los que se administra y, al igual que en los apartados anteriores, el número de pacientes en las que el tratamiento pautado se corresponde con las guías clínicas de referencia.

A la vista de los resultados, podemos decir que la quimioterapia está indicada en un alto porcentaje de mujeres (85%), y que se administra tan sólo en un 32,3% de los casos. En base a esto, obtenemos que la mitad de las pacientes ancianas de nuestra muestra reciben esta terapia de acuerdo con las guías de tratamiento. Este hecho parece estar condicionado por la situación basal de estas mujeres, que suelen presentar enfermedades concomitantes y alteraciones en su estado funcional, que pueden determinar tanto la elección como el rechazo de un determinado tipo de tratamiento.

**Tabla IV.42.** Correlación con las guías de tratamiento (quimioterapia) en la mujer anciana.

<b><u>Quimioterapia</u></b>	
<b>Indicada</b>	
Sí	84 pacientes (84,8%)
No	15 pacientes (15,2%)
<b>Administrada</b>	
Sí	32 pacientes (32,3%)
No	67 pacientes (67,7%)
<b>Guías clínicas</b>	
Correlación	50 pacientes (50,5%)
Sin correlación	49 pacientes (49,5%)

#### □ COMORBILIDAD

Dentro del grupo de pacientes ancianas con cáncer de mama analizamos las enfermedades concomitantes más frecuentes y, especialmente, las que pueden condicionar la tolerancia a los distintos tratamientos adyuvantes de esta patología. Los criterios utilizados para la inclusión de las pacientes dentro del grupo de mujeres con comorbilidad se describen en el apartado 3.4 de Material y Métodos. Así, obtenemos un total de 47 pacientes (47,5%) que se ajustan a dichos criterios, mientras que las 52 mujeres restantes (52,5%) carecen de antecedentes personales relevantes en este sentido. La revisión de las historias clínicas pone de manifiesto que en el 100% de los casos las enfermedades cardiovasculares son las que se presentan con mayor frecuencia (hipertensión arterial 98%; fibrilación auricular 67%; cardiopatía isquémica 49%; insuficiencia cardiaca 34%).

En la tabla IV.43 evaluamos la relación existente entre el cumplimiento de las guías de tratamiento mencionadas en el apartado anterior y la existencia de comorbilidad en las pacientes a estudio. Los resultados muestran que las enfermedades concomitantes no influyen en la administración de radioterapia o de tratamiento hormonal. Sin embargo, el 83,3% de las mujeres en las que no se administró quimioterapia cuentan con tres o más patologías importantes en su historial que, presumiblemente, y tras la valoración del riesgo-beneficio, son las responsables de que este tratamiento no se lleve a cabo.



**Tabla IV.43.** Relación entre la comorbilidad y el tipo de tratamiento adyuvante en la mujer anciana.

	<u>COMORBILIDAD</u>		<u>p</u>
	<u>SÍ</u>	<u>NO</u>	
<b><u>HORMONOTERAPIA</u></b>			
Correlación con guías clínicas	48,4% (45)	51,6% (48)	0,680
Sin correlación	33,3% (2)	66,7% (4)	
<b><u>RADIOTERAPIA</u></b>			
Correlación con guías clínicas	47,1% (32)	52,9% (36)	=1
Sin correlación	48,4% (15)	51,6% (16)	
<b><u>QUIMIOTERAPIA</u></b>			
Correlación con guías clínicas	13,7% (8)	86,3% (44)	<b>&lt;0,001</b>
Sin correlación	83,3% (40)	16,7% (7)	

### 3. ANÁLISIS COMPARATIVO

#### 3.1 FACTORES DE RIESGO

En este apartado llevamos a cabo un estudio comparativo de los distintos factores de riesgo del cáncer de mama entre los dos grupos de edad que se establecen en nuestra muestra (tabla IV.44). El análisis refleja, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), que las mujeres ancianas suelen tener más hijos y optan por la lactancia materna con una frecuencia superior a la observada en grupo de pacientes de menor edad. Las edades de la menarquia y menopausia son bastante similares en ambos grupos. Sin embargo, el porcentaje de pacientes más jóvenes con menopausia tardía alcanza el 42%.

Con respecto a los antecedentes familiares de cáncer de mama, observamos, con significación estadística, que estos se presentan en un mayor porcentaje de mujeres jóvenes. El tanto por ciento de familiares de primer grado afectados por cáncer de mama resulta equiparable en ambos grupos, aunque es un poco mayor en el colectivo de pacientes de menos de 70 años.

La obesidad, se presenta con más frecuencia en el grupo de pacientes a partir de los 70 años.

**Tabla IV.44.** Análisis comparativo de los factores de riesgo del cáncer de mama.

	n	< 70 años (n)	≥ 70 años (n)	p
<b>EDAD DE LA MENARQUIA*</b>	307	12,97±1,48 (208)	13,25±1,63 (99)	0,127
<b>MENARQUIA PRECOZ**</b>	45	15,4% (32)	13,1% (13)	0,730
<b>EDAD DE LA MENOPAUSIA*</b>	237	48,93±4,43 (138)	48,81±3,64 (99)	0,816
<b>MENOPAUSIA TARDÍA**</b>	83	42% (58)	25,3% (25)	<b>0,009</b>
<b>Nº DE HIJOS*</b>	307	2,12±1,91 (208)	2,71±2,12 (99)	<b>0,015</b>
<b>NULIPARIDAD**</b>	57	19,7% (41)	16,2% (16)	0,531
<b>LACTANCIA MATERNA**</b>	250	73,7% (123)	92,8% (77)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES**</b>	73	28,4% (59)	14,1% (14)	<b>0,006</b>
<b>- Familiares 1<sup>er</sup> grado</b>	47	66,1% (39)	57,1% (8)	0,55
<b>OBESIDAD**</b>	99	26% (54)	45,5% (45)	<b>0,001</b>

\* Las variables se expresan por la media, desviación estándar y rango

\*\* Las variables se expresan por el número de pacientes (n) y porcentaje (%).

### 3.2 CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

Comparamos las características del tumor expresadas en los análisis previos entre los dos grupos de edad establecidos (tabla IV.45).

El análisis estadístico pone de manifiesto diferencias significativas en la T tumoral, el estadio y el tamaño. Las mujeres a partir de los 70 años presentan tumores con un T superior al observado en las más jóvenes (mayor porcentaje de tumores T2 y T4). Del mismo modo, el estadio también es más avanzado en las añosas (mayor porcentaje en estadio IIIA, IIIB y IV) con un tamaño medio tumoral mayor (3,25 cm frente a 2,52 cm).

No hay diferencias ni en el tipo histológico, siendo la variedad ductal infiltrante la más frecuente en los dos grupos, ni en el grado de diferenciación tumoral, con un claro predominio de los tumores moderadamente diferenciados (grado II), seguidos por los de bajo grado de diferenciación (grado III), con unos porcentajes similares en ambos grupos de edad.

Por otro lado, evaluamos los parámetros resultantes del estudio inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica, es decir, los marcadores biológicos del cáncer de mama mencionados en el estudio descriptivo (tabla IV.46). Observamos que la mayor parte de las pacientes presenta positividad para los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), con diferencias significativas entre los dos grupos de nuestra muestra a favor del colectivo de pacientes de más edad, que presentan positividad para esta marcador con mayor frecuencia. El receptor cerB-2, que se relaciona con un peor pronóstico, (ver apartado 1.5.1 de la Introducción), es negativo en aproximadamente el 60% de los casos en ambos grupos, mientras que resulta positivo en casi la mitad de las pacientes por debajo de los 70 años. La proteína p53, reguladora del ciclo celular, resulta positiva en más de la mitad de las pacientes jóvenes, con diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de mayor edad. El índice de proliferación (Ki-67) es alto en un mayor porcentaje de mujeres jóvenes (42,9%) y bajo hasta en el 72% de las pacientes ancianas ( $p=0,033$ ).

Tabla IV.45. Análisis comparativo de las características del tumor.

	n	< 70 años	≥ 70 años	p
<b>I</b>				
Tis		5,8%	1%	
T1		44,7%	30,3%	
T2	307	36,5%	45,5%	<b>0,002</b>
T3		6,3%	5,1%	
T4		6,7%	18,2%	
<b>N</b>				
Nx		3,8%	6,1%	
N0		59,6%	54,5%	
N1	307	25,5%	17,2%	0,062
N2		9,6%	20,2%	
N3		1,4%	2%	
<b>ESTADIO</b>				
0		5,8%	1%	
I		32,7%	19,2%	
IIA		30,3%	33,3%	
IIB	307	11,1%	9,1%	<b>0,003</b>
IIIA		12%	14,1%	
IIIB		4,3%	16,2%	
IIIC		1%	2%	
IV		2,9%	5,1%	
<b>HISTOLOGÍA</b>				
DI		80,3%	86,9%	
LI	307	10,1%	10,1%	0,133
DNI		9,1%	2%	
INFLAMATORIO		0,5%	1%	
<b>TAMAÑO*</b>	307	2,52 ± 2,02	3,25 ± 2,36	<b>0,005</b>
<b>GRADO</b>				
1		18,8%	18,2%	
2	307	43,3%	44,4%	0,980
3		38%	37,4%	

\* Las variable se expresa por la media y desviación estándar

**Tabla IV.46.** Análisis comparativo de los marcadores biológicos del cáncer de mama (inmunohistoquímica).

	n	< 70 años	≥ 70 años	p
<b><u>RE</u></b>				
Positivo	307	72,6%	85,9%	<b>0,009</b>
Negativo		27,4%	14,1%	
<b><u>RP</u></b>				
Positivo	307	62%	74,7%	<b>0,029</b>
Negativo		38%	25,3%	
<b><u>CerB-2</u></b>				
Positivo	250	43,3%	29,2%	<b>0,045</b>
Negativo		56,7%	70,8%	
<b><u>p53</u></b>				
Positivo	250	51,1%	29,2%	<b>0,002</b>
Negativo		48,9%	70,8%	
<b><u>INDICE DE PROLIFERACIÓN (Ki-67)</u></b>				
Alto	250	42,9%	28%	<b>0,033</b>
Bajo		57,1%	72%	

RE= Receptor Estrogénico; RP= Receptor de Progesterona

### 3.3 DIAGNÓSTICO

Los resultados obtenidos tras el análisis comparativo de las variables relacionadas con el diagnóstico del cáncer de mama se exponen en la tabla IV. 47.

Destaca el hecho de que las mujeres ancianas consultan fundamentalmente por motivos clínicos, es decir, a causa de la aparición de signos o síntomas sospechosos. Del mismo modo, el diagnóstico en este grupo de edad, suele establecerse por la combinación de evidencias clínicas y hallazgos radiológicos compatibles con cáncer de mama.

Las microcalcificaciones con características sospechosas de malignidad son un hallazgo más frecuente en las pruebas de imagen realizadas en las pacientes más jóvenes (45,8%). Además, evaluamos la existencia de relación entre la presencia de éstas y el tipo de diagnóstico del cáncer de mama (tabla IV.48.). Encontramos, con diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), un mayor porcentaje de microcalcificaciones en el grupo de pacientes con diagnóstico exclusivamente radiológico (59,5%) y, por, lo tanto, en el grupo de pacientes que presentan tumores no palpables y sin expresión clínica.

En la mujer anciana, el tamaño tumoral estimado previo a la intervención quirúrgica o T clínico, suele ser igual al obtenido tras el análisis anatomopatológico de la pieza. Sin embargo, en el grupo A (mujeres jóvenes), observamos que casi en un 40% de los casos, el T clínico resulta menor que el patológico.

Con respecto al N clínico y N patológico, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, pero los resultados muestran que más del 60% de las pacientes presentan la misma afectación ganglionar antes y después de la cirugía.

La evaluación del estadio refleja la presencia de un estadio clínico superior al patológico en un mayor porcentaje de mujeres ancianas (18,2%), mientras que en las pacientes de menos de 70 años, los datos que resultan de la evaluación preoperatoria son inferiores al estadio definitivo (48,1%).

La ecografía mamaria, se realizó en un 60% de las pacientes en ambos grupos.

La PAAF, como método para obtener una confirmación citológica del diagnóstico de cáncer de mama, se llevó a cabo en aproximadamente el 80% de los casos, y resultó positiva en más del 85% de las mujeres a estudio, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla IV.47. Análisis comparativo del diagnóstico del cáncer de mama.

	n	< 70 años	≥ 70 años	p
<b><u>MOTIVO DE CONSULTA</u></b>				
1)Clínico	307	62,5%	94,9%	<b>&lt; 0,001</b>
2)Radiológico		37,5%	5,1%	
<b><u>DIAGNÓSTICO</u></b>				
1)Clínico	307	2,4%	3%	<b>&lt; 0,001</b>
2)Radiológico		35,6%	5,1%	
3)Ambos		62%	91,9%	
<b><u>MICROCALCIFICACIONES</u></b>				
SI	298	45,8%	29,5%	<b>0,008</b>
NO		54,2%	70,5%	
<b><u>ECOGRAFÍA</u></b>				
SI	307	60,1%	62,6%	0,671
NO		39,9%	37,4%	
<b><u>PAAF</u></b>				
SI	307	75,5%	82,8%	0,147
NO		24,5%	17,2%	
<b><u>PAAF REALIZADA</u></b>				
POSITIVA	239	84,1%	91,5%	0,111
NEGATIVA		15,9%	8,5%	
<b><u>T CLÍNICO/T PATOLÓGICO</u></b>				
1)Igual	307	54,8%	75,8%	<b>&lt; 0,001</b>
2)T clínico >		6,7%	11,1%	
3)T clínico <		38,5%	13,1%	
<b><u>N CLÍNICO/N PATOLÓGICO</u></b>				
1)Igual	293	63,5%	65,6%	0,754
2)N clínico >		7%	8,6%	
3)N clínico <		29,5%	25,8%	
<b><u>ESTADIO CLÍNICO/PATOLÓGICO</u></b>				
1)Igual	307	44,7%	50,5%	<b>0,002</b>
2)Estadio clínico >		7,2%	18,2%	
3)Estadio clínico <		48,1%	31,3%	

**Tabla IV.48.** Microcalcificaciones en relación con el tipo de diagnóstico del cáncer de mama.

<b>MICROCALCIFICACIONES Y TIPO DE DIAGNÓSTICO</b>		<b>(n= 298)</b>
Microcalcificaciones + diagnóstico Radiológico	59,5%	<b>(p&lt; 0,001)</b>
Microcalcificaciones + diagnóstico Clínico y Radiológico	33,8%	

### 3.4 TRATAMIENTO

Los resultados obtenidos tras realizar un análisis comparativo de las variables correspondientes al tratamiento del cáncer de mama se recogen en la tabla IV.49. En ella observamos, con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad, que la mastectomía, en sus distintas formas, es la técnica más utilizada, fundamentalmente en las mujeres de más edad (74,7%).

La linfadenectomía axilar se realiza en más del 90% de los casos. Estos ganglios fueron negativos con más frecuencia en ambos grupos, aunque en las mujeres ancianas el porcentaje de positividad para los mismos resultó algo superior.

**Tabla IV.49.** Análisis comparativo del tratamiento del cáncer de mama.

	n	< 70 años	≥ 70 años	p
<b><u>TÉCNICA QUIRÚRGICA</u></b>				
Mastectomía	307	56,3%	74,7%	<b>0,002</b>
CC		43,8%	25,3%	
<b><u>LINFADENECTOMÍA</u></b>				
Sí	307	94,7%	91,9%	0,447
No		5,3%	8,1%	
<b><u>GANGLIOS</u></b>				
Positivos	288	38,1%	42,9%	0,441
Negativos		61,9%	57,1%	



En lo referente al tratamiento adyuvante, encontramos un elevado porcentaje en ambos grupos de pacientes sometidas a terapia hormonal. Las diferencias con significación estadística aparecen al comparar la administración de quimio y radioterapia. Estos dos tipos de tratamiento se llevan a cabo con más frecuencia en las pacientes de menor edad (66% y 69% respectivamente), con una marcada reducción de su utilización en el colectivo de mujeres ancianas (tabla IV.50). Tal y como se menciona en el apartado 2.2.4 de Resultados (correlación con las guías de tratamiento), este hecho parece relacionarse con una mayor toxicidad asociada a estas modalidades terapéuticas que, en combinación con la presencia de enfermedades concomitantes, va a condicionar una disminución de su aplicación en este grupo.

**Tabla IV.50.** Análisis comparativo del tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

	n	< 70 años	≥ 70 años	p
<b><u>HORMONOTERAPIA</u></b>				
Sí	307	85,1%	89,9%	0,285
No		14,9%	10,1%	
<b><u>RADIOTERAPIA</u></b>				
Sí	307	68,8%	40,4%	<b>&lt;0,001</b>
No		31,3%	59,6%	
<b><u>QUIMIOTERAPIA</u></b>				
Sí	307	65,9%	31,3%	<b>&lt;0,001</b>
No		34,1%	68,7%	

#### 4. **SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

##### **4.1 SEGUIMIENTO**

Dentro del seguimiento que se realiza a las pacientes intervenidas por cáncer de mama, analizamos la aparición de linfedema, recidivas locales y metástasis a distancia.

#### 4.1.1 LINFEDEMA

El análisis de la muestra pone de manifiesto que 18 pacientes (5,9%) presentaron algún grado de linfedema durante el seguimiento postoperatorio.

Atendiendo a la clasificación expuesta en el apartado 3.5 de material y métodos, encontramos distintos grados o estadios de linfedema, tal y como se resume en la tabla IV.51.

**Tabla IV.51.** Grados de linfedema

<u>Grados de Linfedema</u>	
Estadio I	5 pacientes (27,8%)
Estadio II	11 pacientes (61,1%)
Estadio III	2 pacientes (11,1%)

El 55,5% de las pacientes (n=10) pertenecen al grupo de edad de las menores de 70 años, mientras que el otro 44,5% (n=8) incluye a las mujeres a partir de 70.

Dentro de los dos factores directamente relacionados con la aparición de esta complicación, la linfadenectomía axilar y la administración de radioterapia, objetivamos que en todos los casos las pacientes recibieron alguno de estos tratamientos o una combinación de ambos.

Así, en el 89% de los casos con linfedema (16 pacientes) se llevó a cabo linfadenectomía axilar; en el 61% (11 pacientes), se administró radioterapia postoperatoria y hasta en el 50% de las pacientes se realizó linfadenectomía seguida de tratamiento radioterápico.

Las 2 pacientes con linfedema (11%), que no se sometieron a linfadenectomía axilar, sí fueron tratadas con radioterapia. Se corresponden con los dos casos encontrados de linfedema grado III que desarrollaron enfermedad ganglionar a pesar del tratamiento.

#### 4.1.2 RECIDIVA LOCAL

Del total de pacientes (n=307), 11 presentaron recidiva local de la enfermedad, lo que supone un 3,58%. El 27,3% de las mismas eran mayores de 70 años (3 pacientes) y el 72,7% restante presentaban una edad inferior a los 70 (8 pacientes).

Analizamos diversos parámetros relacionados con el tumor primitivo y que, tal y como se menciona en el apartado 3.5 de material y métodos, parecen influir en la aparición de recidivas tumorales tras el tratamiento del cáncer de mama. En todos los casos se trataba de carcinomas ductales infiltrantes, 5 de ellos con grado de diferenciación II (45,45%), otros 5 de grado III (45,45%) y sólo uno de ellos de grado I o bien diferenciado (9,1%).

Se objetivó afectación ganglionar en 5 pacientes (45,45%), presentando 3 o más ganglios afectados el 27,3% de los casos (3 pacientes); tumores con un tamaño igual o superior a 2 cm en el 63,6% (7 pacientes) y un 18,2% de las mujeres que presentaron recidiva local (2 pacientes), fueron tratadas con cirugía conservadora. Todas las pacientes recibieron tratamiento adyuvante (hormonoterapia, radio o quimioterapia) tras la intervención quirúrgica del tumor primario.

#### 4.1.3 METÁSTASIS A DISTANCIA

Del las 307 pacientes que componen nuestra muestra, 66 presentaron metástasis a distancia (21,5%). Las 241 restantes (78,5%) no desarrollaron enfermedad metastásica.

En 33 de las pacientes analizadas (50%) encontramos metástasis en múltiples localizaciones, mientras que en el otro 50% las metástasis fueron de localización única: el 60,6% óseas, hepáticas en el 24,2% y pulmonares en el 15,2% de los casos.

En el 12,2% de los casos (8 pacientes), las metástasis se objetivaron en el momento del diagnóstico del tumor primario.

□ Estudio descriptivo por grupos de edad

Analizamos el porcentaje de pacientes dentro de cada grupo de edad que desarrollaron metástasis a distancia a consecuencia del cáncer de mama. Los resultados quedan reflejados en la tabla IV.52.

**Tabla IV.52.** Estudio descriptivo por grupos de edad de las metástasis a distancia del cáncer de mama.

<b><u>METÁSTASIS A DISTANCIA</u></b>	
<b>Grupo A: &lt;70 años</b>	
Con metástasis	37 pacientes (17,8%)
Sin metástasis	171 pacientes (82,2%)
<b>Grupo B: ≥ 70 años</b>	
Con metástasis	29 pacientes (29,3%)
Sin metástasis	70 pacientes (70,7%)

□ Análisis comparativo

Realizamos un análisis comparativo entre los dos grupos de edad y comprobamos, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,026$ ), que las metástasis a distancia se presentan con más frecuencia en las pacientes a partir de los 70 años, aproximadamente en un 30% de los casos con respecto al 18% observado en las del grupo de menor edad (tabla IV.53). Este hecho parece relacionarse con el retraso en el diagnóstico al que se ven sometidas las mujeres mayores, y por tanto, con la detección de tumores de mayor tamaño y en estadios más avanzados, con más probabilidades de desarrollar enfermedad a distancia a pesar del tratamiento.

Tabla IV.53. Análisis comparativo de las metástasis a distancia.

	< 70 años (n)	≥ 70 años (n)	p
<b><u>METÁSTASIS A DISTANCIA</u></b>			
Sí	17,8% (37)	29,3% (29)	<b>0,026</b>
No	82,2% (171)	70,7% (70)	

## **4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

### **4.2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL**

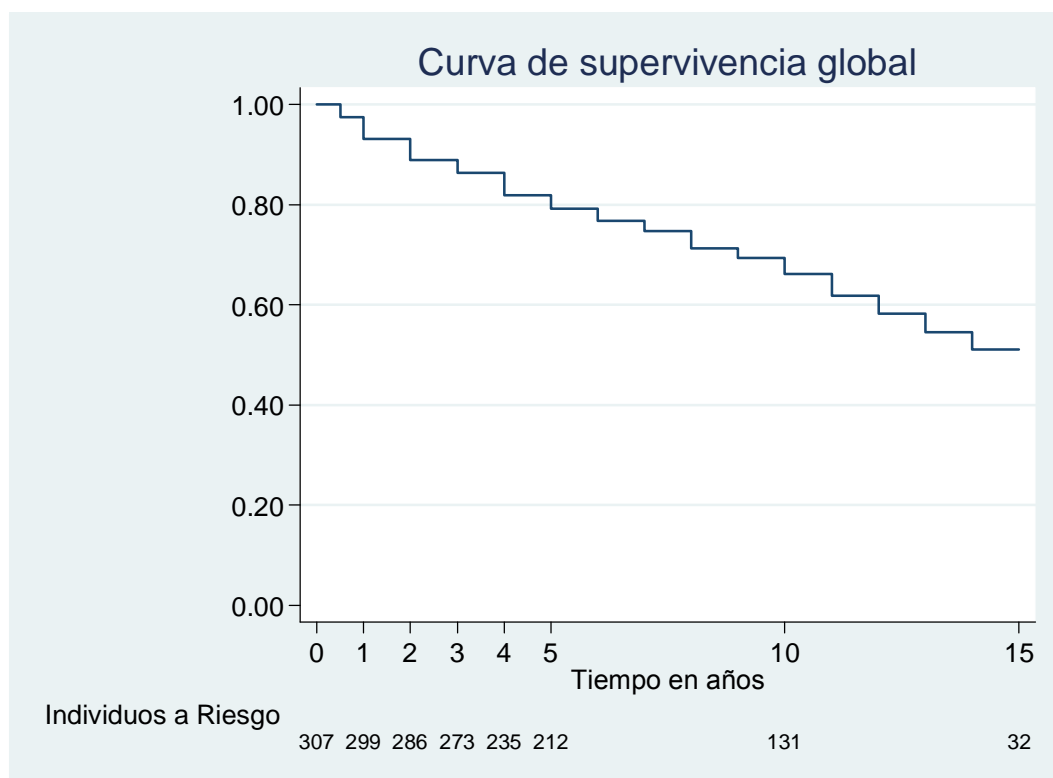
El porcentaje de pacientes vivas al término del periodo de seguimiento (17 años) fue de 63,5% (195 pacientes). El 36,5% restante (112 pacientes) fallecieron a lo largo de ese intervalo de tiempo (figura IV.1)

En la tabla IV.54 queda reflejada la supervivencia a los 1, 3, 5, 10 y 15 años obtenidas para el total de pacientes de nuestra muestra poblacional (n=307). Observamos que a los 5 años del diagnóstico de cáncer de mama, la supervivencia se sitúa por encima del 80%, quedando próxima al 70% tras 10 años de seguimiento de la enfermedad.

Tabla IV.54. Supervivencia global estimada en intervalos de tiempo.

<b><u>PERIODO</u></b>	<b><u>SG ESTIMADA</u></b> <b><u>(%)</u></b>	<b><u>IC</u></b> <b><u>(95%)</u></b>
<b>1 año</b>	97%	(95-99)
<b>3 años</b>	89%	(85-92)
<b>5 años</b>	82%	(77-86)
<b>10 años</b>	69%	(63-74)
<b>15 años</b>	49%	(41-57)

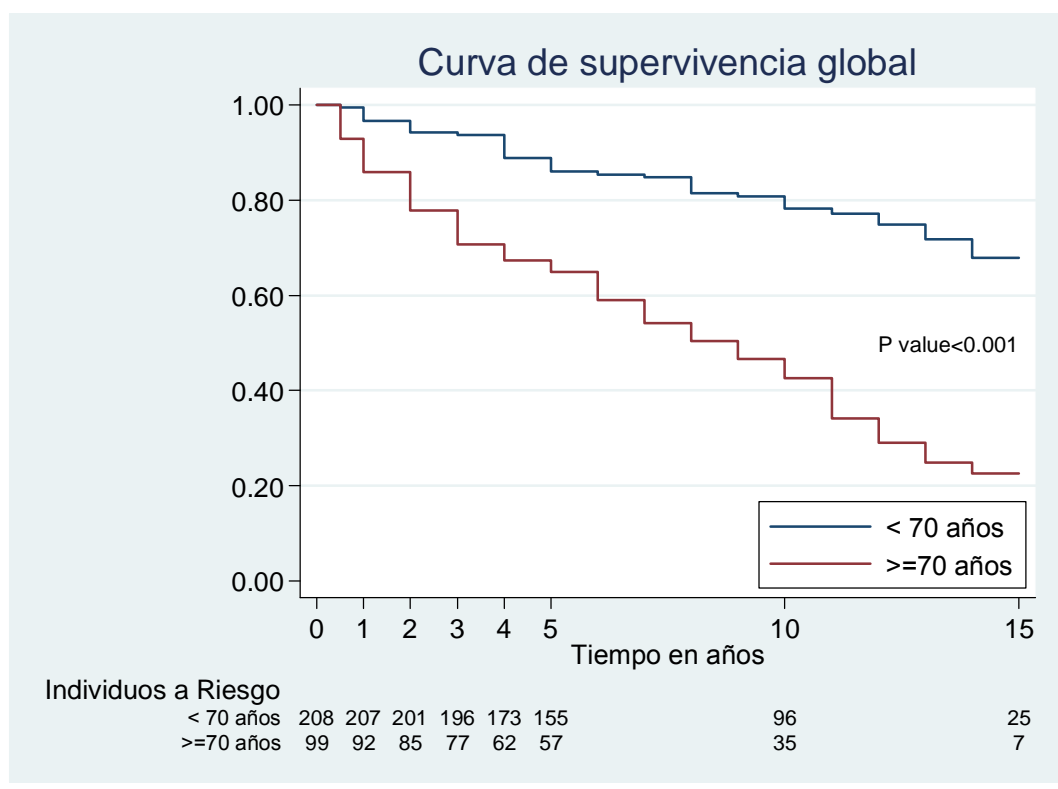
SG: Supervivencia Global; IC: Intervalo de Confianza



**Figura IV.1.** Supervivencia global actuarial del cáncer de mama.

En cuanto a la supervivencia global del cáncer de mama en los dos grupos de edad establecidos (menores de 70 años y con edad igual o superior a 70); obtenemos un 77,4% de pacientes vivas ( $n=161$ ) y un 47% de fallecimientos ( $n= 47$ ) dentro del grupo de mujeres más jóvenes. Para el colectivo de pacientes ancianas, encontramos una supervivencia de 34,4% ( $n=34$ ) con un 65,6% de fallecimientos ( $n=65$ ) una vez finalizado el seguimiento (figura IV.2). Las diferencias objetivadas atendiendo a la edad de las pacientes resultaron estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).

La tabla IV.55 recoge los datos correspondientes a la supervivencia global por grupos de edad a los 1, 3, 5, 10 y 15 años del diagnóstico.



**Figura IV.2.** Supervivencia global actuarial por grupos de edad

**Tabla IV.55.** Supervivencia global estimada en intervalos de tiempo por grupos de edad

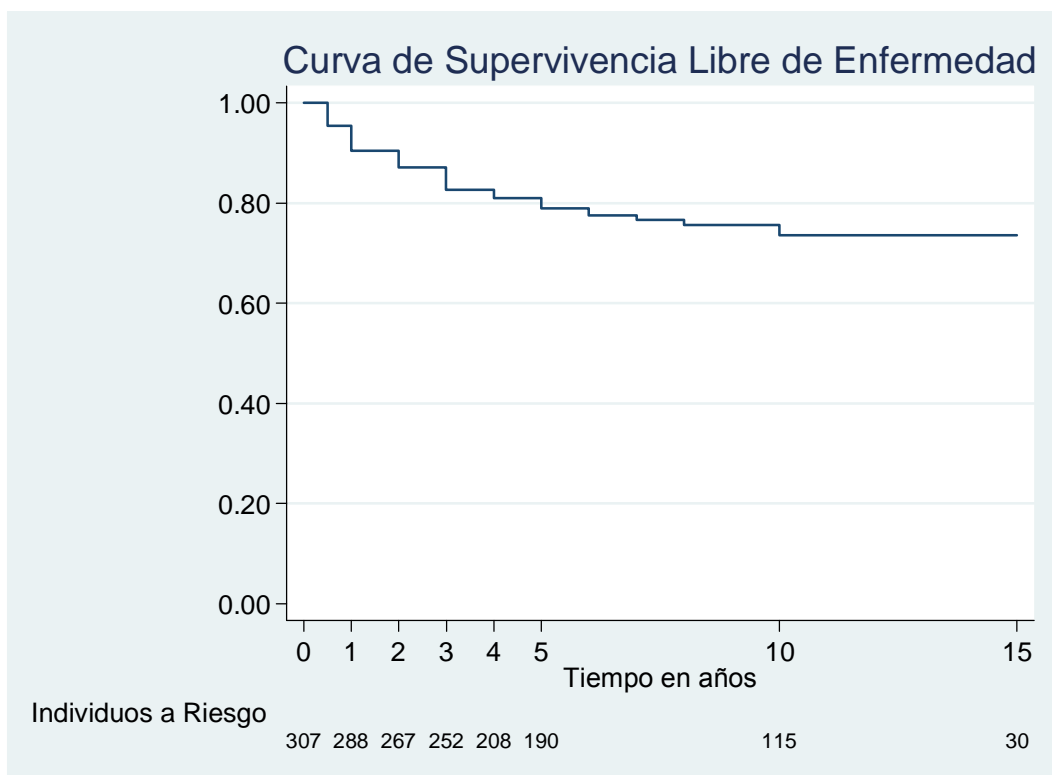
PERIODO	< 70 AÑOS		≥ 70 AÑOS	
	SG (%)	IC (95%)	SG (%)	IC (95%)
<b>1 año</b>	99%	(97-99)	93%	(86-96)
<b>3 años</b>	94%	(90-97)	78%	(68-85)
<b>5 años</b>	89%	(83-92)	67%	(56-75)
<b>10 años</b>	80%	(73-85)	46%	(35-56)
<b>15 años</b>	66%	(55-75)	21%	(12-32)

SG: Supervivencia Global; IC: Intervalo de confianza

#### 4.2.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Definimos la SLE como el periodo de tiempo (en años) transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la aparición de una recidiva tumoral, metástasis a distancia o hasta el momento del fallecimiento a consecuencia del cáncer.

La media de años obtenida se sitúa en  $7,4 \pm 4,96$ , con un rango de (0-17) años (figura IV.3). Los resultados que se recogen en la tabla IV.56 reflejan que 5 años después de la cirugía, más del 80% de las pacientes se encuentran en remisión completa de la enfermedad, siendo esta cifra superior al 70% tras 15 años de seguimiento.



**Figura IV.3.** Supervivencia libre de enfermedad.

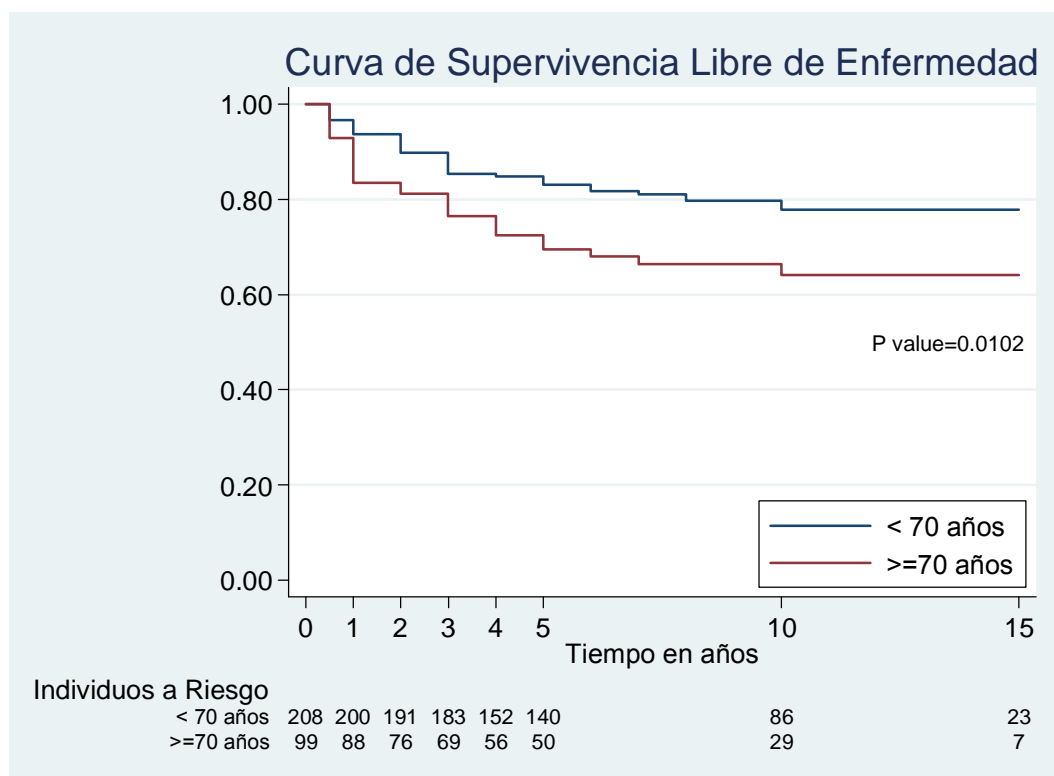


**Tabla IV.56.** Supervivencia libre de enfermedad estimada en intervalos de tiempo

<u>PERÍODO</u>	<u>SLE ESTIMADA</u> (%)	<u>IC</u> (95%)
<b>1 año</b>	95%	(92-97)
<b>3 años</b>	87%	(83-90)
<b>5 años</b>	81%	(75-85)
<b>10 años</b>	75%	(69-80)
<b>15 años</b>	73%	(67-78)

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad; IC: Intervalo de Confianza

Si atendemos a la división realizada en función de la edad, encontramos que para el grupo de pacientes menores de 70 años la media de la supervivencia libre de enfermedad fue de  $8 \pm 4,82$  años, mientras que en el grupo de mujeres mayores esta cifra fue de  $6,1 \pm 5,03$  años (figura IV.4). Estas diferencias mostraron significación estadística ( $p=0,01$ ).

**Figura IV.4.** Supervivencia libre de enfermedad por grupos de edad.

En la tabla IV.57 aparecen los datos correspondientes a la supervivencia libre de enfermedad tras 1, 3, 5, 10 y 15 años de seguimiento por grupos de edad. Observamos que 5 años después de la intervención el 85% de las pacientes más jóvenes y el 72% de las de mayor edad permanecen vivas sin evidencia de recidiva o metástasis a distancia. Estos porcentajes disminuyen a medida que aumenta el periodo de seguimiento, siendo esta reducción más marcada en el grupo de mujeres ancianas.

**Tabla IV.57.** Supervivencia libre de enfermedad estimada en intervalos de tiempo por grupos de edad.

PERIODO	< 70 AÑOS		≥ 70 AÑOS	
	SLE (%)	IC (95%)	SLE (%)	IC (95%)
<b>1 año</b>	97%	(93-98)	93%	(85-96)
<b>3 años</b>	90%	(85-93)	81%	(71-87)
<b>5 años</b>	85%	(79-89)	72%	(61-80)
<b>10 años</b>	79%	(73-84)	65%	(54-75)
<b>15 años</b>	77%	(70-83)	63%	(51-73)

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad; IC: Intervalo de Confianza

#### 4.2.3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SUPERVIVENCIA

En este apartado analizamos la relación que se establece entre distintas variables del estudio, asociadas clásicamente con el pronóstico del cáncer de mama, y la supervivencia de la enfermedad.

En la tabla IV.58 se resumen aquellos parámetros que han mostrado significación estadística en el análisis de supervivencia. Observamos que la realización de cirugía conservadora va asociada con una mayor tasa de supervivencia entre las pacientes de nuestra muestra. Por el contrario, la presencia de tumores con un tamaño superior a 5 cm, la existencia de afectación ganglionar, estadio avanzado, tumores infiltrantes, así como la aparición de metástasis a distancia o de recidiva tumoral, muestran una relación estadísticamente significativa con menor supervivencia.

**Tabla IV.58.** Relación de las variables que presentan significación estadística en el análisis de supervivencia.

<b><u>Variables que se asocian con mayor supervivencia.</u></b>	<b><i>P</i></b>
<i>Cirugía conservadora</i>	<b>0,01</b>
<b><u>Variables que se asocian con menor supervivencia.</u></b>	
<i>Tamaño tumoral (T3, T4)</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Afectación ganglionar</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Estadio avanzado</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Tumores infiltrantes (DI, LI)</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Metástasis a distancia.</i>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Aparición de recidiva tumoral.</i>	<b>0,001</b>

□ **GRUPO A: menores de 70 años.**

Dentro de este grupo, encontramos que tanto la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona), como la administración de quimio y radioterapia, presentan una asociación estadísticamente significativa con una mayor supervivencia. En contraposición, la existencia de tumores de gran tamaño, de fenotipo infiltrante con bajo grado de diferenciación y alto índice de proliferación celular (Ki-67), la invasión ganglionar, el estadio avanzado y el desarrollo de metástasis a distancia o recidiva locorregional, se relacionan con una menor tasa de supervivencia. Estos resultados se resumen en la tabla IV.59.

**Tabla IV.59.** Relación de las variables que presentan significación estadística en el análisis de supervivencia en el grupo A (< 70 años).

<b><u>Variables que se asocian con mayor supervivencia.</u></b>	<b><i>P</i></b>
<i>Expresión de Receptores hormonales</i>	
<i>Estrógenos</i>	<b>0,04</b>
<i>Progesterona</i>	<b>0,001</b>
<i>Administración de Radioterapia</i>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Administración de Quimioterapia</i>	<b>0,001</b>
<b><u>Variables que se asocian con menor supervivencia.</u></b>	
<i>Tamaño tumoral (T3, T4)</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Afectación ganglionar</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Estadio avanzado</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Tumores infiltrantes (DI, LI)</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Tumores pobremente diferenciados (Grado III)</i>	<b>0,02</b>
<i>Alto índice de proliferación celular (Ki-67)</i>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Metástasis a distancia.</i>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Aparición de recidiva tumoral.</i>	<b>&lt; 0,001</b>

□ **GRUPO B: ≥ 70 años.**

En el grupo de pacientes ancianas las variables que se asocian con significación estadística con una mayor supervivencia son la expresión de receptores estrogénicos y la administración de hormonoterapia.

La presencia de tumores grandes, con expresión del marcador p53, y la aparición de metástasis o recidiva de la enfermedad constituyen parámetros que van a manifestar una relación inversamente proporcional con la supervivencia (tabla IV.60)

**Tabla IV.60.** Relación de las variables que presentan significación estadística en el análisis de supervivencia en el grupo B ( $\geq 70$  años).

<b><u>Variables que se asocian con mayor supervivencia.</u></b>	<b><i>P</i></b>
<i>Expresión de Receptores hormonales (estrógenos).</i>	<b>0,04</b>
<i>Administración de hormonoterapia.</i>	<b>&lt; 0,001</b>
<b><u>Variables que se asocian con menor supervivencia.</u></b>	
<i>Tamaño tumoral (T3, T4)</i>	<b>0,04</b>
<i>Expresión de p53</i>	<b>0,03</b>
<i>Metástasis al diagnóstico.</i>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Aparición de recidiva tumoral.</i>	<b>0,03</b>

## **V. DISCUSIÓN**

## **V. DISCUSIÓN**

La esperanza de vida global es cada vez mayor. En España, se ha duplicado a lo largo del siglo XX, llegando en la actualidad a 75 años en el varón y 83 años en la mujer. Las predicciones de la evolución y crecimiento poblacional auguran un choque demográfico cuando, en nuestro país, el número de mayores de 65 años alcance el 33,5% de la población en el 2050 (Gómez Portilla y cols. 2008).

Nuestra sociedad se dirige hacia una población compuesta mayoritariamente por personas ancianas. Los continuos progresos científicos han permitido un mejor control de las enfermedades clásicamente asociadas a la edad y, gracias a ello, una reducción de su impacto en la supervivencia. El cáncer, y más concretamente, el cáncer de mama, no constituye una excepción. Su elevada prevalencia supone un estímulo para el desarrollo de nuevas estrategias encaminadas hacia un mejor control de la enfermedad, con el único fin de la curación definitiva. El cáncer ya no es sinónimo de muerte en la mayoría de los casos, puesto que hasta el 60% se transforman en potencialmente curables o, cuando menos, se cronifican. Todo esto determina un importante cambio en la perspectiva del manejo de esta patología. La edad deja de ser un obstáculo para convertirse en un reto. El mayor y mejor conocimiento del proceso de envejecimiento posibilitará la identificación y selección de aquellas pacientes mayores que pueden beneficiarse de las medidas de prevención y tratamiento, y lo más importante, permitirá identificar las que no son candidatas a terapias con intención curativa por incluirse dentro de la denominada población frágil. Así, la situación funcional de las pacientes, sobre todo en aquellas que cuentan con una adecuada expectativa de vida, pasa a ser el elemento fundamental capaz de condicionar la elección de cada tipo de tratamiento.

## 1.- Factores de riesgo del Cáncer de Mama

Los factores de riesgo descritos para el desarrollo del cáncer de mama hacen referencia, en su mayor parte, a circunstancias relacionadas con la historia menstrual de las pacientes, y más concretamente, a las hormonas reproductoras femeninas (Pappo et al. 2007).

La edad de la menarquia en las pacientes de nuestra muestra se sitúa en torno a los 13 años, y la menopausia aparece a los 48 años. Estos resultados no varían al analizar ambos parámetros por separado en los dos grupos de edad establecidos (menores de 70 años y edad  $\geq 70$ ). Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en el estudio comparativo. Sin embargo, existe un mayor porcentaje de mujeres con menarquia precoz y menopausia tardía (esta última con significación estadística:  $p=0,009$ ) en el conjunto de pacientes con edad por debajo de los 70 años. Varios autores han demostrado un aumento del riesgo relativo de presentar cáncer de mama en relación con estas dos situaciones (Pappo 2007; Clavel-Chapelon 2002; Clemons 2001). Los estrógenos son responsables de estimular el crecimiento y desarrollo celular en la glándula mamaria. La aparición de un evento iniciador del proceso de carcinogénesis en dicho tejido se vería de este modo influenciado por la acción hormonal, al promover la proliferación de las células tumorales (Orgéas et al. 2008). Así, la menarquia precoz y la menopausia tardía constituyen factores de riesgo al prologar el periodo en el que la mama está sometida a los efectos hormonales. Los hallazgos de nuestro estudio relacionan estos parámetros con un mayor tiempo de exposición del tejido glandular a la acción de las hormonas en las pacientes de menos de 70 años, y por tanto, con una mayor predisposición para el desarrollo de cáncer de mama en este grupo.

La mama está sometida a un continuo proceso de transformación que alcanza su máximo exponente durante el embarazo. Las pacientes de nuestra muestra tienen una media de dos hijos y el porcentaje de mujeres nulíparas se sitúa en el 18,6%. El análisis por grupos de edad pone de manifiesto que las pacientes ancianas suelen tener más hijos (una media de tres), con una tasa más baja de nuliparidad que las pacientes más jóvenes (16,2% frente a un



19,7%). Durante el periodo de gestación tiene lugar la maduración de las estructuras lobulillares y ductales, para dar paso a un epitelio más diferenciado, con un menor porcentaje de células proliferativas y, por tanto con menor susceptibilidad para la transformación maligna. Además, tras el embarazo, la glándula se caracteriza por una elevada expresión de genes involucrados en la apoptosis y en la reparación del ADN, lo cual reduce aún más las posibilidades de desarrollo de una neoplasia (Russo et al. 2001). A medida que aumenta el número de embarazos, se incrementa también el grado de diferenciación del tejido mamario, y por tanto, disminuye la predisposición a padecer cáncer de mama. Este hecho explica el motivo por el cual el embarazo confiere cierto efecto protector, mientras que la nuliparidad constituye un factor de riesgo.

Nuestros resultados se traducirían, por tanto, en un mayor riesgo de las mujeres de menos de 70 años de padecer cáncer de mama, al presentar un menor número de embarazos y un tejido mamario menos diferenciado con mayor propensión al desarrollo de una neoplasia.

En lo referente a la lactancia materna, los datos obtenidos coinciden con lo publicado en la literatura acerca de su asociación con una reducción del riesgo relativo de cáncer de mama (Ma et al. 2006; Tryggvadottir et al. 2002). En nuestro estudio, el 80% de las pacientes optaron por la lactancia materna. La estadística resultante de la evaluación de los datos atendiendo a la edad revela, con diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), que el 92,8% de las mujeres a partir de 70 años tienen historia de lactancia materna, frente al 73,3% objetivado en las más jóvenes. Esto sería debido a que, en ese periodo, la secreción de prolactina reduce la producción de estrógenos e induce modificaciones estructurales en la mama responsables de su efecto protector frente a la aparición de tumores. Las pacientes más jóvenes, con un menor porcentaje de lactancia materna, quedarían de este modo más expuestas a la acción estrogénica y con mayor susceptibilidad para el desarrollo de cáncer.

La obesidad, como factor de riesgo del cáncer de mama, ha sido objeto de múltiples controversias. Autores como McPherson et al. (2000) o Hawkins et al. (2002) relacionaron la obesidad y el cáncer basándose en factores dietéticos

y del estilo de vida. Hoy en día sabemos que la asociación esta mediada por efectos hormonales y que es más evidente en el caso de las mujeres postmenopáusicas. En niñas y adolescentes representa un factor protector al interferir en el ciclo menstrual, dando lugar a un mayor número de ciclos anovulatorios (Cuzick 2008).

Aproximadamente un 30% de las pacientes de nuestra muestra cumplen criterios de obesidad. Dentro del grupo de menos de 70 años, el porcentaje se sitúa en el 26%, mientras que para las mujeres por encima de esta edad alcanza el 45,5%. Las diferencias entre ambos grupos presentan significación estadística, de modo que, de acuerdo con la literatura, la obesidad es más prevalente entre las mujeres ancianas con cáncer de mama (Dignam et al. 2003; Cummings et al. 2005; Kuhl 2005).

Con el paso de los años y tras la menopausia, el tejido mamario se ve afectado por fenómenos involutivos asociados a la sustitución progresiva del estroma por colágeno y tejido graso (Milanese et al. 2006). Durante este periodo, la principal fuente estrogénica es la deshidroepiandrosterona suprarrenal, que se metaboliza en el tejido celular subcutáneo a estradiol y estrona (Olier Gárate y cols. 2009). Este hecho determina que en las mujeres postmenopáusicas con obesidad, la glándula mamaria esté sometida a una mayor influencia hormonal que puede determinar la proliferación de células neoplásicas.

Por último, analizamos los antecedentes familiares de cáncer de mama. Estos están presentes en el 23,8% de las pacientes de nuestra muestra y en el 64,4% de los casos, se trata de familiares de primer grado afectados por esta enfermedad. El análisis comparativo entre los dos grupos de edad revela diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de pacientes de menos de 70 años, en las que estos antecedentes familiares se dan con más frecuencia. En lo referente a los parientes de primer grado, la estadística no muestra significación, pero el porcentaje de los mismos resulta superior en el primer grupo respecto al observado en las mujeres mayores. Estos hallazgos se corresponden con las series de Anderson et al. (2000), Kerber et al. (2005), Lorenzo y cols. (2004) y Rawal et al. (2006), que hablan a favor de la

propensión del cáncer ligado a factores hereditarios a manifestarse en las personas más jóvenes.

Tal y como se describe al inicio de este apartado, los factores de riesgo del cáncer de mama van ligados, de forma directa o indirecta, a los efectos de las hormonas reproductoras femeninas sobre el tejido mamario. El análisis global de los resultados obtenidos muestra una mayor influencia de la exposición hormonal sobre las pacientes de menos de 70 años, a excepción de la obesidad, que presenta una fuerte asociación con la menopausia y con la edad avanzada de las pacientes.

## **2.- Características del tumor**

En el cáncer de mama, el estudio del tumor revela una serie de parámetros que son de gran importancia a la hora de plantear el tipo de tratamiento. Además, algunos de ellos actúan como factores pronósticos y pueden ser de utilidad para predecir el curso que va a seguir la enfermedad.

### **2.1. Clasificación TNM**

El sistema de clasificación TNM nos permite determinar la extensión anatómica de las neoplasias basándose en tres aspectos fundamentales: el tamaño tumoral (T), el grado de afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). En función de estos parámetros y tal y como se expuso en el apartado 1.5.1 de la Introducción, se lleva a cabo el estadiaje de la enfermedad, que puede ser determinante a la hora de elegir el tipo de tratamiento más apropiado para cada caso (González-Palacios 2004).

El estudio descriptivo del total de la muestra refleja que la mayor parte de las pacientes presentan tumores T1 (40,1%) y T2 (39,4%), sin afectación ganglionar (N0= 58%) y en estadios precoces, principalmente estadios I (28,3%) y IIA (31,3%). El tamaño medio de los tumores tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, es de 2,75 cm. Se trata, en líneas generales, de tumores que no sobrepasan los 5 cm de diámetro, sin invasión de estructuras vecinas y sin compromiso de los ganglios regionales.

Estos resultados se mantienen sin grandes modificaciones si atendemos a la estadística obtenida tras el análisis según grupos de edad. En ambos, predominan los tumores T1 y T2, N0 y en estadios I y IIA. Sí encontramos diferencias en la media del tamaño tumoral, que resulta ser de 2,52 cm en las pacientes de menos de 70 años, y de 3,25 cm en el caso de las pacientes de mayor edad.

Si comparamos los datos de los dos grupos podemos observar, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), que las pacientes ancianas presentan tumores con un T superior (T2 y T4 fundamentalmente), un tamaño medio tumoral mayor (3,25 cm frente a 2,52 cm), y con un estadio más avanzado (mayor porcentaje de neoplasias en estadio IIIA, IIIB y IV) que el que se obtiene en las pacientes más jóvenes.

En lo referente a la afectación ganglionar, los resultados no muestran significación estadística, pero sí que aparece un elevado porcentaje de pacientes por encima de 70 años con metástasis en los ganglios axilares (N1= 17,2%; N2= 20,2%).

Los hallazgos del estudio vienen a corroborar los datos obtenidos en la mayoría de los trabajos publicados a este respecto. En las series de Diab et al. (2000), Balducci et al. (2001), Grube et al. (2001), Mirza et al. (2002), Wyld et al. (2004) y Schwartz et al. (2009), encontramos tumores de mayor tamaño y en estadios más avanzados en las mujeres ancianas. Se trataría de tumores con un curso más indolente y con unas características clínico-biológicas más favorables que determinan un diagnóstico más tardío y, por lo tanto, en una fase más evolucionada de la enfermedad.

El grado de invasión de los ganglios axilares supone un punto de controversia. Autores como Jatoi et al. (2008) y Ruibal y cols. (2002) concluyen que la afectación ganglionar aparece con más frecuencia en las pacientes por debajo de los 50 años, dado que dicha afectación constituye un factor de mal pronóstico y de alto riesgo que se manifestaría en un mayor porcentaje de mujeres jóvenes. El análisis llevado a cabo en nuestra muestra no concuerda con los resultados de estos estudios, al encontrar un tanto por ciento superior de pacientes mayores con enfermedad ganglionar. Esto sería el reflejo de un importante retraso en el diagnóstico en este grupo poblacional que tiene como consecuencia la detección de una patología más extendida de lo que cabría

esperar, si tenemos en cuenta el comportamiento biológico más benevolente que el cáncer de mama suele tener en estas edades.

## 2.2. Histología

El estudio histológico de la pieza quirúrgica tras la intervención nos aporta información de gran relevancia que permite elaborar la estrategia terapéutica a seguir y que puede determinar la evolución de la enfermedad, en función de la capacidad infiltrante del tumor o de su grado de diferenciación (Anderson et al. 2006).

De los distintos **tipos histológicos** descritos en la literatura, es la variedad ductal infiltrante la que se presenta con más frecuencia y, además, la que asocia un peor pronóstico, con una supervivencia global a los 10 años inferior al 50% (Soerjomataram et al. 2008). Los datos obtenidos tras el análisis del global de la muestra siguen dicha línea, con un claro predominio de los tumores de tipo infiltrante, de los cuales, el 82,4% son de origen ductal y el 10,1% lobulillar. Los tumores no invasivos se dan con menor frecuencia (6,8% de casos de carcinoma ductal no infiltrante) y el fenotipo inflamatorio, con muy mal pronóstico, se presenta tan sólo en el 0,7% de las pacientes sometidas a estudio.

A la hora de evaluar los resultados del análisis comparativo entre los dos grupos de edad, encontramos porcentajes muy similares para los diferentes tipos histológicos. Así, tanto en las mujeres ancianas como en las más jóvenes, el carcinoma ductal infiltrante constituye el tipo histológico más frecuente (aproximadamente un 80-85% de los casos), seguido por el carcinoma lobulillar infiltrante (10%). Estos datos se corresponden con los descritos en otros trabajos (Tai et al. 2005; Vu-Nishino et al. 2005; Olier Gárate y cols. 2009). Sin embargo, en lo referente a términos pronósticos, son contrarios a los expuesto por autores como Balducci et al. (2001) y Wyld et al. (2004, 2007), que determinan la presencia de tumores con características biológicas más favorables en las mujeres de mayor edad. Aún así, pensamos que el tipo histológico representaría un parámetro aislado, por lo que se requiere el estudio de otra serie de aspectos concernientes al tumor que

permitirá confirmar o descartar la existencia de un comportamiento distinto, con menor agresividad, del cáncer de mama en las pacientes ancianas.

El **grado histológico** tumoral, tal y como se menciona en el apartado 1.5.1 de la introducción, es un importante factor pronóstico del cáncer de mama que influye significativamente en la supervivencia de las pacientes.

En la muestra de nuestro estudio, son los tumores moderadamente diferenciados los que se presentan con más frecuencia (43,6%), seguidos por los de grado III (37,8%) y sólo con un 18,6% de tumores bien diferenciados. Podemos observar resultados bastante similares al realizar el análisis comparativo por edades, obteniendo los siguientes porcentajes: grado I = 18%; grado II = 44%; grado III = 38%. Estos hallazgos revelan que, independientemente de la edad, los tumores grado II son los que aparecen con una frecuencia superior.

La evolución de la enfermedad y el tratamiento se modifica en función de estos parámetros. De este modo, los tumores poco diferenciados o grado III se asocian con una elevada tasa de recidiva y con una peor supervivencia global, cuando se comparan con los tumores de grado I o bien diferenciados (Warnberg et al. 2001).

Los tumores moderadamente diferenciados representan aproximadamente el 30-60% de todos los casos, y suponen un reto a la hora de elaborar la estrategia terapéutica a seguir. Se les atribuye un pronóstico intermedio y, tal y como describen distintos autores (Schnitt 2001; Desmedt et al. 2006; Ignatiadis et al. 2008), su evaluación necesita la determinación de otra serie de parámetros que permitan una definición más ajustada y precisa de las características del tumor, para así establecer el tipo de terapia más apropiada.

### 2.3. Marcadores biológicos

En las últimas décadas los avances científicos respecto al cáncer de mama han ido encaminados hacia el descubrimiento de nuevos marcadores biológicos que permitan predecir cual va a ser el curso de la enfermedad y, cuya presencia, influya en el pronóstico de la misma. Estos nuevos factores pronósticos y predictivos pretenden completar la información que, acerca del

tumor, nos aportan los factores tradicionales (afectación ganglionar, tamaño tumoral, tipo y grado histológico), para así poder obtener un mejor control de esta patología y determinar de una manera más específica el tratamiento a seguir (Simpson et al. 2005).

Los marcadores más utilizados y los analizados en este estudio son los receptores hormonales, receptores de factores de crecimiento (cerb-2), reguladores del ciclo celular (p53) e índices de proliferación (Ki-67).

- *Receptores hormonales*

La expresión de receptores de estrógenos y progesterona, determinados mediante técnicas de inmunohistoquímica, constituye el marcador biológico con mayor significación clínica demostrada en el cáncer de mama (Dowsett and Dunbier 2008). Así, la mayoría de las clasificaciones realizadas distinguen entre tumores con receptores positivos y negativos a la hora de establecer el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

En nuestra serie, la mayor parte de las pacientes muestran positividad para ambos receptores (RE: 77%; RP: 66%). El análisis comparativo entre los dos grupos de edad refleja, con diferencias estadísticamente significativas, un mayor porcentaje de mujeres ancianas con receptores de estrógenos y progesterona positivos ( $p=0,009$  y  $p=0,029$ , respectivamente).

El colectivo de pacientes con receptores positivos suele presentar tumores bien diferenciados, con ganglios negativos, un bajo índice de proliferación y un curso clínico más indolente. Por el contrario, cuando estos receptores son negativos, asocian otros factores de mal pronóstico, tales como mutaciones del p53, cerb-2 positivo, etc. (Ross et al. 2005). En cualquier caso, la principal aplicación de este marcador viene dada por su alto poder predictivo de respuesta al tratamiento hormonal.

De este modo, nuestros resultados coinciden con lo expuesto en la literatura (Holmes et al. 2003; Walker 2006). A la vista de estos, encontramos que las mujeres a partir de 70 años presentarían tumores con mejor pronóstico y con buena respuesta al tratamiento hormonal.

- *CerB-2*

Este marcador forma parte de la familia de receptores de crecimiento epidérmico y está presente en aproximadamente el 15-30% de los cánceres de mama (Linderholm et al. 2004).

El análisis de la muestra permite observar que la mayor parte de las mujeres no expresan el marcador cerB-2 (61%). Este resulta positivo sólo en el 39% de los casos. Si atendemos al análisis en función de la edad, obtenemos con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,045$ ), un mayor porcentaje de mujeres ancianas con cerB-2 negativo (71%).

El cerB-2 constituye un factor predictivo y pronóstico. Así, su positividad ha sido relacionada con una serie de características del tumor asociadas a un mal pronóstico, con disminución de la supervivencia global de las pacientes: tumores de gran tamaño con ganglios positivos, receptores hormonales negativos, bajo grado de diferenciación, mutaciones del p53 y una elevada tasa de recidivas (Ross et al. 2005). Su valor predictivo reside fundamentalmente en el hecho de que las pacientes con sobreexpresión de este marcador presentan una respuesta reducida al tratamiento hormonal y a la quimioterapia. Sin embargo, se han desarrollado terapias específicas con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab que van dirigidos expresamente a este tipo de receptor, con resultados esperanzadores.

Los datos obtenidos en nuestro trabajo vienen a corroborar los descritos por autores como Ferrero-Pous et al. (2000), Jukkola et al. (2001), Coradini et al. (2002) y Wesolowski et al. (2009). De este modo, podemos decir que en las pacientes mayores es poco frecuente la expresión de este marcador de mal pronóstico y, por tanto, no verían disminuida la capacidad de respuesta de los tumores que presentan al tratamiento adyuvante.

- *p53*

La acumulación de la proteína p53 en el tejido mamario de las pacientes con cáncer se traduce en alteraciones en la regulación del ciclo celular, con fallos en la reparación del ADN, que determinan la presencia de tumores con mayor grado de agresividad (Rohan et al. 2006).



En la muestra poblacional que nos ocupa, observamos que existe acumulación de la proteína p53 en el 49% de las pacientes. Al introducir la variable edad en el análisis, encontramos que la mayor parte de las pacientes que expresan este marcador tienen una edad por debajo de los 70 años (51%). Por el contrario, el 71% de las mujeres ancianas con cáncer de mama presentan un p53 negativo ( $p=0,002$ ).

Este marcador suele asociarse con otros factores de mal pronóstico, tales como la sobreexpresión de *cerB-2*, receptores hormonales negativos, invasión ganglionar, alto grado de proliferación o baja diferenciación tumoral. Además tiene valor predictivo sobre la respuesta al tratamiento adyuvante, fundamentalmente a la quimioterapia.

Los resultados de nuestro estudio se correlacionan con los obtenidos en la literatura (Hamilton et al. 2000; Bertheau et al. 2002; Faneyte et al. 2004). Así, observamos que el grupo de pacientes a partir de los 70 años expresa el marcador p53 con menos frecuencia que las jóvenes y, por lo tanto, este colectivo presentaría tumores con mejor pronóstico y sin la influencia de este marcador en la respuesta a la terapia adyuvante.

- *Ki-67*

Se incluye dentro de los índices de proliferación celular y, por tanto, se utiliza para determinar la capacidad proliferativa de las células tumorales y su potencial agresividad.

Como resultado de la determinación mediante inmunohistoquímica de *Ki-67* en el total de la muestra, observamos que la mayor parte de las pacientes presentan un bajo índice proliferativo (62%). El análisis por grupos de edad refleja, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,033$ ), un elevado porcentaje de mujeres jóvenes con positividad para este marcador (43%), mientras que resulta negativo hasta en el 72% de las pacientes por encima de los 70 años.

La existencia de un alto índice proliferativo en los tumores de mama se ha relacionado con un mayor tamaño tumoral, afectación ganglionar, tipo histológico ductal, receptores hormonales negativos y una elevada tasa de recidiva local de la enfermedad. A esto se añade un valor predictivo de

respuesta al tratamiento hormonal y quimioterápico, utilizando el descenso de sus niveles tras la terapia como un indicador de buena respuesta a la misma (Walker 2006; Dowsett and Dunbier 2008).

En la misma línea de lo propuesto en las series de Bader et al (2002), Buxant et al. (2002), Orucevic et al (2002), Marreli et al. (2006), los datos del estudio relacionan a la mujeres de menor edad con tumores con un alto grado de proliferación, peor pronóstico y una reducción en su capacidad de respuesta al tratamiento adyuvante.

Evaluando en conjunto los resultados obtenidos acerca de las características del tumor, nuestros datos ponen de manifiesto que las pacientes ancianas suelen presentar tumores de mayor tamaño y en estadios más avanzados que las más jóvenes. Se trata fundamentalmente de carcinomas de tipo ductal infiltrante, moderadamente diferenciados. En lo referente a los marcadores biológicos observamos un elevado porcentaje de pacientes con receptores hormonales positivos así como una baja tasa de expresión de p53, cerB-2 y Ki-67. El retraso en el diagnóstico justificaría la detección de tumores más grandes y con la enfermedad en una fase más evolucionada. Sin embargo y de acuerdo con lo expuesto por Diab et al. (2000), Balducci et al. (2001), Daidone et al. (2003) y Wyld et al. (2004, 2007), el perfil biológico de los tumores que presentan hace que las mujeres a partir de 70 años muestren unas características más favorables con respecto a las jóvenes, lo que, dejando aparte los factores de comorbilidad, les otorgaría un mejor pronóstico sin ver reducida su capacidad de respuesta a los distintos tratamientos adyuvantes.

### **3.- Diagnóstico del Cáncer de Mama**

El diagnóstico del cáncer de mama constituye un proceso complejo. Requiere una anamnesis exhaustiva y exploración física, junto con la realización de pruebas de imagen y técnicas invasivas que permitan un diagnóstico histológico de confirmación. Tal y como se expone en el apartado 3.3 de Material y Métodos, a continuación analizaremos los resultados

obtenidos para cada uno de los parámetros referentes al diagnóstico sometidos a estudio.

### 3.1. Motivo de consulta y tipo de diagnóstico

La consulta con el especialista representa la primera estación del proceso diagnóstico del cáncer de mama. El motivo de esta visita puede ser por la aparición de síntomas o ante la presencia de una tumoración mamaria o axilar palpable, o bien tras la realización de una mamografía, según los criterios de los programas de cribado, con hallazgos sospechosos de malignidad.

La mayor parte de las mujeres que componen nuestra población (73%), solicitaron consulta por motivos exclusivamente clínicos. Sólo el 27% de los casos acudió al especialista con una prueba de imagen como punto de partida. Si realizamos un análisis de esta situación en función de la edad observamos, con diferencias estadísticamente significativas, que son las mujeres ancianas las que presentan un mayor porcentaje de tumores con expresión clínica en el momento del diagnóstico (95%), mientras que en las pacientes más jóvenes es superior el tanto por ciento de las mismas que consulta tras la realización de una mamografía con indicios de patología subyacente.

Lo ideal es que el diagnóstico se lleve a cabo por métodos únicamente radiológicos, ya que esto supone la detección de tumores en una fase precoz que aún no han producido sintomatología alguna. Nuestros resultados muestran que, en la mayoría de los casos, el diagnóstico de cáncer de mama se llevó a cabo en base a criterios clínicos y radiológicos (72%). El 26% de las pacientes se diagnosticaron a través de métodos puramente radiológicos y sólo en el 3% de las mismas los hallazgos de la anamnesis y la exploración física fueron suficientes para sospechar la existencia de un tumor maligno. Atendiendo a la división realizada en dos grupos de edad, encontramos que son las mujeres por debajo de 70 años las que presentan un mayor porcentaje de diagnóstico exclusivamente mediante técnicas radiológicas. Sin embargo, en el 92% de las pacientes ancianas se producen evidencias clínicas y radiológicas compatibles con el cáncer de mama ( $p < 0,001$ ).

A la vista de los resultados, se hace evidente que existe un elevado número de pacientes diagnosticadas con tumores palpables o sintomáticos. La mayor parte de estas mujeres tiene una edad igual o superior a 70 años. Numerosas series han comprobado la falta de inclusión de este colectivo de pacientes ancianas en los protocolos de cribado del cáncer de mama (Mandelblatt et al. 2003; Erbas et al. 2004; Galit et al. 2007). En sus trabajos, todos resaltan la alta rentabilidad de la mamografía a medida que aumenta la edad de las pacientes y los beneficios que reporta un diagnóstico precoz de la enfermedad a la hora de elaborar la estrategia terapéutica. Autores como Shen et al. (2005), Berry et al. (2006) o Dong et al. (2008), establecen un peor pronóstico para aquellas mujeres con tumores detectados sintomáticamente, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 36-90%, y que resulta superior a la observada en los tumores que se diagnostican mediante técnicas radiológicas.

La falta de adhesión a los programas de detección precoz del cáncer de mama de las mujeres ancianas podría condicionar los resultados obtenidos en nuestro estudio. Esto conllevaría la existencia en este grupo poblacional de tumores de mayor tamaño y en estadios más avanzados, en ocasiones, con metástasis en el momento del diagnóstico, tal y como queda reflejado en el apartado 2.1 de esta discusión. De acuerdo con lo expuesto en la literatura, la edad no debe ser el principal criterio para excluir a las pacientes de estos programas (Bernardi et al. 2008). Los potenciales beneficios derivados de los mismos son superiores a las consecuencias de un exceso de diagnóstico por falsos positivos. La decisión debe basarse en un asesoramiento médico individualizado para cada caso y en las preferencias de las propias pacientes.

### 3.2. Pruebas complementarias

- *Microcalcificaciones (mamografía)*

Las microcalcificaciones mamarias constituyen las lesiones no palpables más frecuentes. Son un hallazgo común del cribado radiológico en mujeres asintomáticas. En función de sus características, como ya fue mencionado en el apartado 3.3 de Material y Métodos, pueden ser consideradas como sugestivas de patología maligna subyacente.

En nuestra serie encontramos microcalcificaciones sospechosas en la mamografía del 40% de las pacientes de la muestra. Los resultados obtenidos tras el análisis por grupos de edad revelan que este hallazgo radiológico se da en un porcentaje más elevado de pacientes de menos de 70 años (46%), mientras que está ausente hasta en el 70% de las mamografías realizadas en las mujeres ancianas ( $p=0,008$ ). La incidencia descrita en la literatura de lesiones malignas en biopsias de microcalcificaciones oscila entre el 10% y el 42 % según distintos autores (Fondrinier et al. 2002; Stomper et al. 2003; Truán et al. 2005).

Dado que las microcalcificaciones se incluyen dentro del grupo de lesiones no palpables, relacionamos su presencia con el tipo de diagnóstico del cáncer de mama. Así, observamos con diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ), que la mayor parte de las mismas se encuentran en las pacientes diagnosticadas mediante técnicas exclusivamente radiológicas (59,5%). Este hecho, supone que las microcalcificaciones aparecen con más frecuencia en las mamografías de las pacientes sin evidencia clínica de enfermedad, realizadas dentro de los programas de detección precoz y, por tanto, con una edad por debajo de los 70 años. Autores como Camacho y cols. (2002), Pardo y cols. (2003) y Aguilar y cols. (2007), han descrito resultados similares y coinciden en que el reconocimiento y caracterización de estas lesiones representa una herramienta muy útil en el diagnóstico temprano de patología mamaria, con una reducción de la mortalidad hasta en un 40%.

Si tenemos en cuenta la alta rentabilidad de la mamografía a medida que avanza la edad de las pacientes, la mujer anciana es buena candidata para ser incluida dentro de los programas de cribado. De este modo podrían ser diagnosticadas en fases menos avanzadas de la enfermedad, lo que reporta un mayor número de opciones terapéuticas, que incluso podrán ser menos agresivas, y, probablemente, una mejora significativa en la supervivencia global de este grupo poblacional (Barth et al. 2005).

- *Ecografía*

La ecografía mamaria resulta de gran utilidad como técnica complementaria a la mamografía para orientar el diagnóstico de cáncer de mama. Permite la detección de lesiones muy pequeñas y un mayor grado de diferenciación entre procesos malignos y benignos (Berg et al. 2004). Su principal limitación está en su valor como método de cribado por la tasa de falsos positivos, que se sitúa alrededor del 5-7%. En este sentido, su uso se limita a las mujeres premenopáusicas con mamas densas, en las que la ecografía es capaz de detectar lesiones no visibles en la mamografía (Houssami et al. 2002).

Esta prueba diagnóstica, se llevó a cabo en el 61% de las pacientes de nuestra muestra poblacional. En todos los casos se solicitó ante la existencia de dudas diagnósticas tras la exploración física y los hallazgos de la mamografía. Únicamente en el 2% de las pacientes se utilizó la ecografía como prueba inicial, tratándose en este caso de mujeres entre 30 y 35 años.

Atendiendo a la clasificación por edades, encontramos que la ecografía mamaria se realizó en un porcentaje muy similar en ambos grupos (60-63%).

Se trata de una técnica inocua y segura para las pacientes y, aunque los resultados dependen en gran medida de la experiencia del explorador, es de fácil realización. A pesar de los beneficios descritos por Houssami et al. (2002), Berg et al. (2004) e Irwig et al. (2004) respecto a su utilización en las pacientes jóvenes como método para la detección precoz del cáncer de mama, su empleo en nuestro área sanitaria durante el periodo de tiempo que abarca este estudio, queda limitado para establecer una confirmación diagnóstica cuando las pruebas iniciales no han resultado concluyentes, independientemente de la edad.

- *PAAF*

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) como procedimiento diagnóstico tiene como objetivo principal confirmar o descartar la existencia de un carcinoma mamario en las lesiones detectadas tanto clínica como radiológicamente. Permite la realización de un estudio citológico con una

fiabilidad aproximada del 80%, tal y como queda reflejado en el apartado 1.6.2 de la Introducción.

Esta técnica se llevó a cabo en el 78% del total de pacientes sometidas a estudio. De ellas, el análisis de la muestra obtenida resultó positivo en el 87% y negativo o no concluyente tan sólo en el 13% de los casos.

No encontramos diferencias al evaluar la realización de la PAAF en los dos grupos de edad establecidos. Este método se emplea en el 75% de las pacientes de menos de 70 años y en el 83% de las que superan esa edad. Los resultados sugieren la existencia de patología maligna en el 84% y 91% respectivamente.

Los hallazgos del análisis determinan que la PAAF es una prueba diagnóstica que se realiza con mucha frecuencia, independientemente de la edad de las pacientes, y con una elevada rentabilidad en la confirmación del diagnóstico de cáncer de mama. Las referencias encontradas en la literatura no van en contra de nuestros resultados (Liberman et al. 2000; Houssami et al. 2006). Sí destacan la mayor precisión diagnóstica que se obtiene con la BAG (biopsia con aguja gruesa), que en la actualidad se emplea, a su vez, en un mayor porcentaje de pacientes en nuestro centro, en sustitución de la PAAF.

### 3.3. Clasificación TNM clínica / TNM patológica

En el apartado 3.3 del Material y Métodos se describe la existencia de una clasificación TNM clínica, que se elabora previa a la cirugía y que se fundamenta en los datos que sobre el tumor se obtienen por medio de la exploración física y las pruebas complementarias de diagnóstico por imagen. El TNM patológico se define tras la intervención y el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, aportando una valoración definitiva acerca del estadio en el que se encuentra la enfermedad. La relación que se establece entre ambas clasificaciones permite determinar si existe correlación entre los parámetros objetivados clínicamente y los resultantes una vez llevada a cabo la cirugía, así como posibles modificaciones en el estadio clínico de las pacientes por el TNM postquirúrgico.

El análisis de estas variables en el total de la muestra refleja que, en la mayoría de los casos, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el estadio

clínico, se corresponden con sus equivalentes de la clasificación patológica. Sin embargo, existe un importante porcentaje de pacientes en las que los datos clínicos obtenidos son inferiores, con hasta un 43% de mujeres en las que el estadio definitivo resulta superior al que cabría esperar en base a la evaluación preoperatoria. Estos hallazgos se resumen en la tabla V.1.

**Tabla V.1.** Clasificación TNM clínica / TNM patológica.

	<u>I</u>	<u>N</u>	<u>ESTADIO</u>
<b>Igual</b>	61,6%	64,2%	46,6%
<b>Clínico &gt; Patológico</b>	8,1%	7,5%	10,7%
<b>Clínico &lt; Patológico</b>	30,3%	28,3%	42,7%

La división realizada en dos grupos de edad establece diferencias estadísticamente significativas respecto al tamaño tumoral ( $p<0,001$ ) y el estadio ( $p=0,002$ ). Así, encontramos que en las pacientes ancianas existe una mayor concordancia entre el tamaño (76%) y el estadio tumoral (50%) objetivados antes y después de la intervención quirúrgica. Del mismo modo, en este grupo hay un porcentaje superior de tumores con un tamaño y estadio clínico superior al patológico, con respecto a las mujeres de menos de 70 años. En contraposición, observamos que en las pacientes más jóvenes los parámetros obtenidos durante el proceso diagnóstico suelen ser inferiores a los que resultan del análisis microscópico de la pieza.

El grado de afectación ganglionar clínico y patológico es igual en un 63-66% de las pacientes, independientemente de la edad. A pesar de ello, en más del 25% de los casos el estudio histopatológico reveló un mayor grado de invasión de los ganglios axilares con respecto al establecido preoperatoriamente.

Los hallazgos de nuestro trabajo ponen de manifiesto la existencia de un elevado índice de correlación entre las clasificaciones TNM clínica y patológica. No se han encontrado referencias bibliográficas que establezcan una comparación directa entre ambas en función de la edad. Aún así, los datos obtenidos nos conducen a plantear que las modificaciones en el tamaño y el estadio clínicos en el grupo de pacientes ancianas podrían deberse a que éstas suelen presentar tumores con mayor expresividad clínica, lo que puede condicionar una sobreestimación del estadio anatomopatológico definitivo. Lo



contrario sucede en las mujeres más jóvenes. En su caso, la detección precoz de la enfermedad permitiría el diagnóstico de tumores con una expresión clínico-radiológica más larvada y, por tanto, con un tamaño, afectación ganglionar y estadio patológicos superiores a lo esperado.

#### **4.- Tratamiento del Cáncer de Mama**

Hoy en día, los progresos de la ciencia médica han hecho posible una mayor disponibilidad para las pacientes de un completo arsenal terapéutico, que abarca desde la intervención quirúrgica hasta el tratamiento adyuvante correspondiente para cada caso concreto. En los siguientes apartados expondremos las distintas modalidades terapéuticas llevadas a cabo en las pacientes de la muestra, así como la relación que se establece entre las mismas en función de la edad.

##### **4.1. Técnica quirúrgica**

Dentro de los procedimientos quirúrgicos existentes en la actualidad para el tratamiento del cáncer de mama distinguimos fundamentalmente dos: la mastectomía y la cirugía conservadora. Esta división tan general, a priori, permite simplificar el análisis y resaltar las dos grandes corrientes de tratamiento vigentes en nuestros días: la cirugía radical y el manejo conservador, cada una de ellas con sus propias indicaciones y particularidades que ya fueron descritas en el apartado 1.7.1 de la Introducción.

Nuestros resultados muestran una tendencia a la mastectomía como técnica quirúrgica más utilizada para el tratamiento del cáncer de mama (62%). La cirugía conservadora se llevó a cabo en el 38% de las pacientes. La evaluación del tipo de intervención en función de la edad de las pacientes, revela, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ), que la mastectomía, en sus distintas formas, constituye la técnica más empleada en las mujeres de mayor edad (75%), mientras que la cirugía conservadora es de uso más extendido entre las pacientes por debajo de los 70 años (44%).

Estos resultados se relacionan con el hecho, anteriormente mencionado en el apartado 2.1 de esta Discusión, de que las mujeres ancianas suelen presentar tumores de mayor tamaño que pueden no ser susceptibles de extirpación mediante técnicas conservadoras. Además, de acuerdo con lo expuesto por autores como Wyld et al. (2004, 2007), Wasserman et al. (2007), o Bernardi et al. (2008), la existencia de enfermedades concomitantes en estas edades, condicionaría en muchos casos la omisión de un posible tratamiento radioterápico en estas pacientes y la realización de cirugías más radicales que permitan suprimir esa terapia con una mayor seguridad en el control de la enfermedad.

#### 4.2. Aislamiento ganglionar

La linfadenectomía axilar ha constituido un procedimiento rutinario dentro del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama desde la época de Halsted. Su principal utilidad consiste en aportar información pronóstica de gran relevancia para una adecuada estadificación y control local de la enfermedad en el que basar las decisiones acerca de posibles tratamientos adyuvantes (Samphao et al. 2008). La introducción de métodos menos invasivos, como la biopsia selectiva del ganglio centinela, han permitido una considerable reducción en la morbilidad clásicamente asociada a este proceso, sin aumento en la tasa de recidivas ni detrimento en la supervivencia global.

En el conjunto de pacientes de nuestra muestra la linfadenectomía se llevó a cabo en la gran mayoría (94%), con una media de 14,20 ganglios aislados, de acuerdo con el mínimo de 10 ganglios requeridos para asegurar un adecuado valor predictivo de la técnica (Millet et al. 2007). El análisis anatomopatológico reveló la existencia de afectación ganglionar en el 40% de los casos, con un porcentaje superior de ganglios negativos (60,4%).

El estudio comparativo ajustado a la edad de las pacientes refleja que la linfadenectomía se realizó en más del 90% de los casos en ambos grupos. Encontramos un porcentaje ligeramente superior de ganglios positivos en las pacientes ancianas (43% frente al 38% observado en jóvenes). Este hecho podría guardar relación con la detección en este grupo de tumores de mayor tamaño, que condiciona en gran medida la invasión axilar (Silverstein et al.

2001). Además, suele tratarse de tumores con expresión clínica al diagnóstico, en muchos casos acompañada de la existencia de adenopatías axilares que es necesario analizar para una correcta estadificación de la enfermedad. En cualquier caso, ante una evidencia sólida de ausencia de afectación axilar, autores como Martelli et al. (2003, 2008), Holmes y Muss (2003) y Rudenstam et al. (2006), coinciden en que las características biológicas más favorables de los tumores que se presentan en las mujeres a partir de 70 años permiten un adecuado control local del proceso con cirugía y hormonoterapia sin necesidad de linfadenectomía.

El periodo de tiempo que abarca este trabajo impide la inclusión de las pacientes sometidas a la técnica del ganglio centinela, como ya mencionamos en el apartado 3.4 de Material y Métodos. En la actualidad, forma parte del protocolo de tratamiento de nuestro centro. Representa una opción terapéutica segura, de fácil realización, que puede evitar una linfadenectomía innecesaria, sin repercusión en el pronóstico del cáncer de mama.

#### 4.3. Tratamiento adyuvante

La terapia adyuvante consiste en la administración de tratamientos (quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia), una vez llevada a cabo la cirugía del tumor primario, y tiene como objetivo lograr la eliminación de la enfermedad mínima residual o enfermedad micrometastásica, que es en definitiva la causante de la recaída de la enfermedad, disminuyendo la tasa de recurrencia y aumentando la supervivencia global (Bermejo et al. 2009).

La selección del tipo de tratamiento indicado se basa en los factores pronósticos clásicos (afectación ganglionar, tamaño tumoral, grado histológico) así como en las características biológicas del tumor (receptores hormonales, de factores de crecimiento, etc).

En nuestro estudio evaluamos de forma global la administración de hormonoterapia, quimio y radioterapia a las pacientes que forman parte de la muestra poblacional. Los resultados obtenidos reflejan una amplia utilización de los fármacos antiestrogénicos (86,6%) dentro de la terapia hormonal, sin

encontrar diferencias significativas en función de la edad. Este hecho se explica por el elevado porcentaje de tumores con receptores hormonales positivos (77%) y porque este tipo de tratamiento representa una opción segura, que permite un adecuado control de la enfermedad con una mínima tasa de efectos secundarios. Tal y como se menciona en el apartado 1.7.3 de la Introducción, autores como Witherby et al. (2005), Cheung et al. (2007) y el Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2005), coinciden en que la hormonoterapia administrada durante un mínimo de 5 años, reduce la tasa de recidiva en un 30-40%, así como la mortalidad en aproximadamente un 25%, tanto en mujeres pre como en postmenopáusicas.

La radioterapia ha demostrado su eficacia en la reducción del porcentaje de recurrencia del cáncer de mama, independientemente de la edad de las pacientes (Holmes y Muss 2003). Aunque sin efectos probados sobre la supervivencia global de la enfermedad, se recomienda su utilización en casos de alto riesgo de recidiva: tumores de gran tamaño (T3), extensa invasión ganglionar o ante la existencia de márgenes quirúrgicos afectados (Wyld et al. 2004). Este tratamiento fue administrado en más de la mitad de nuestras pacientes (59,6%). El análisis comparativo entre los dos grupos de edad, pone de manifiesto, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), que la mayor parte de las mujeres que recibieron radioterapia tenía una edad por debajo de los 70 años (69% de pacientes jóvenes frente a un 40% de mujeres ancianas). A pesar de que se trata de un tratamiento que suele ser bien tolerado por las pacientes, con beneficios demostrados en el manejo de la enfermedad, estos resultados revelan un bajo porcentaje de su uso en el colectivo de mujeres a partir de 70 años. Estudios como los del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2000), Whelan et al. (2000), Recht et al. (2001) y Lee et al. (2005), muestran una reducción del 60% en la tasa de recidiva local tras radioterapia en las pacientes de alto riesgo, con independencia de la edad de las mismas. Sin embargo, las características clínico-biológicas más favorables de los tumores que presentarían las mujeres ancianas, con un bajo porcentaje de recidiva, y el buen control que se obtiene en muchos casos sólo con tratamiento hormonal, condicionaría el hecho de que gran parte de las mismas rechace la administración de terapias más agresivas

y que, por tanto, la radioterapia se emplee en este grupo con menor frecuencia (Diab et al. 2000; Gajdos et al. 2001).

En cuanto a la quimioterapia, sus principales beneficios se basan en el incremento de la supervivencia global de la enfermedad, fundamentalmente cuando existe afectación ganglionar y receptores hormonales negativos (Bernardi et al. 2008). Los resultados de nuestro estudio muestran que este tipo de tratamiento fue administrado en el 55% de las pacientes. Si atendemos a la clasificación por grupos de edad, obtenemos, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), un mayor porcentaje de pacientes por debajo de 70 años que recibieron quimioterapia adyuvante (66% en jóvenes frente a un 31% en ancianas). Los efectos secundarios de esta terapia son bien conocidos y la presencia de enfermedades concomitantes en las pacientes de más edad representa un factor determinante a la hora de omitir su utilización en este colectivo (Giordano et al. 2006). A pesar de ello, las mujeres con una buena situación funcional y sin grandes factores de comorbilidad asociados toleran los distintos regímenes de quimioterapia de la misma forma que las pacientes más jóvenes (Witherby et al. 2005). Independientemente de esto, y al igual que ocurre con la radioterapia, las mujeres ancianas suelen presentar tumores con receptores hormonales positivos con buena respuesta y control de la enfermedad con la terapia hormonal. Además, este tipo de tratamiento requiere de un soporte social importante que permita una mayor accesibilidad de las pacientes al hospital con un adecuado control de las posibles complicaciones, con el que no siempre cuentan. La suma de todos estos parámetros determinaría el bajo porcentaje de pacientes ancianas de nuestra muestra poblacional en las que se administró quimioterapia. Aún están por definir los regímenes y la dosificación más apropiada en este grupo de edad. Lo que sí podemos constatar, es la necesidad de una evaluación multidisciplinar que permita el estudio y tratamiento individualizado de cada caso, que reporte los máximos beneficios sin que la edad represente el factor determinante en su elección (Extreman et al. 2005; Hurria et al. 2005; Muss 2007).

#### 4.4. Tratamiento en la mujer anciana

##### *4.4.1. Correlación con las guías de tratamiento*

Hasta el momento en que se establezcan protocolos de actuación específicos para el tratamiento del cáncer de mama en las mujeres ancianas, estas deben poder optar al mismo tipo de terapia que las pacientes más jóvenes (Wyld et al. 2004, 2007). En base a esto, analizamos el grado de correlación entre las guías o protocolos de tratamiento generales utilizados en el manejo de la enfermedad (cuyo contenido se describe detalladamente en el apartado 3.4 de material y métodos) y el tipo de terapia indicada y realizada en las pacientes de mayor edad. Autores como Bloom et al. (2004), Shenkier et al. (2004), Giordano et al. (2005) y Hamaker et al. (2009), cuentan con publicaciones a este respecto y los datos obtenidos en sus series servirán como referencia en la interpretación de nuestros resultados.

Evalúamos, en primer lugar, la cirugía conservadora para el cáncer de mama. Esta técnica quirúrgica está indicada en el 44% de las pacientes ancianas de nuestra muestra y, sin embargo, se lleva a cabo en el 25% de las mismas. Así, obtenemos que en 65% de los casos se empleó este procedimiento de acuerdo con las recomendaciones generales para el tratamiento de esta patología. Tal y como se señala en el apartado 4.1 de esta Discusión, las mujeres ancianas optan con mayor frecuencia por la mastectomía, dado que suelen presentar tumores en estadios avanzados y de gran tamaño que en la mayoría de los casos contraindican la cirugía conservadora. En aquellas situaciones en las que está indicada, la posibilidad de evitar el tratamiento adyuvante posterior y sus posibles efectos secundarios, determinaría la elección de un tipo de cirugía más agresiva que permita, en la medida de lo posible, un adecuado control de la enfermedad con el menor número de terapias añadidas (Diab et al. 2000; Wyld et al. 2004).

En lo referente al tratamiento hormonal, encontramos que se indica en la práctica totalidad de las pacientes a partir de los 70 años (86%) y que se administra hasta en el 90% de los casos. Esto nos aporta un elevado porcentaje de adhesión a las guías clínicas, que alcanza un 94%. Este hecho

no resulta extraño si tenemos en cuenta que la mayor parte de las pacientes ancianas presentan tumores con expresión de receptores hormonales, con una excelente respuesta de la enfermedad a este tipo de terapia (Cheung 2007).

Para la radioterapia, los resultados del estudio reflejan que debería administrarse en el 58% de las pacientes y que se utiliza en el 40% de las mismas, lo que supone que hasta el 69% de las mujeres ancianas fueron tratadas de acuerdo con los protocolos establecidos. Estas cifras, aunque próximas al estándar de administración de este tratamiento, revelan que aún existe un 20% de mujeres ancianas en las que no se utilizó la radioterapia a pesar de estar indicada. Al igual que lo ya mencionado para otros tratamientos, en la mayor parte de los casos son las propias pacientes las que rechazan el empleo de estas terapias. La tasa de recidiva local es muy baja en este grupo poblacional y el bajo índice de realización de cirugía conservadora condicionan el que muchas de estas pacientes opten por la hormonoterapia como único tratamiento de mantenimiento de la enfermedad, con un aceptable control a corto-medio plazo sobre la misma (Truong et al. 2002; Hughes et al. 2004).

La quimioterapia estaría indicada en un alto porcentaje de las pacientes que forman parte de nuestra muestra (85%) y, sin embargo, se administró tan sólo en un 32% de los casos. De este modo, observamos que la mitad de las pacientes a partir de 70 años reciben tratamiento quimioterápico según las pautas recogidas en las guías usadas como referencia. Las mujeres a partir de 70 años suelen asociar otras enfermedades que, añadidas a la potencial toxicidad de este tipo de tratamiento, van a influir de manera directa sobre su utilización en este colectivo (Witherby et al. 2005). Las características más favorables de los tumores que presentan contribuyen también a desestimar la quimioterapia en ausencia de datos definitivos sobre su eficacia en estas edades (Giordano et al. 2005).

Son muchos los estudios que han demostrado variaciones sustanciales en el tratamiento del cáncer de mama en función de la edad de las pacientes, con una tendencia a omitir determinadas terapias en las mujeres de mayor edad (Diab et al. 2000; Mandelblatt et al. 2000; Yancik et al. 2001; Edge et al. 2002; DeMichele et al. 2003; Hurria et al. 2003). Los resultados de este trabajo concuerdan con los obtenidos en la literatura, ya que este grupo de edad es menos propenso a recibir el tratamiento quirúrgico, radio y quimioterapia

postoperatorias más apropiados. Sin embargo, la hormonoterapia se emplea de acuerdo con los protocolos de tratamiento independientemente de la edad de las pacientes. Esta falta de adhesión a las recomendaciones establecidas para el manejo del cáncer de mama podría deberse fundamentalmente a la falta de inclusión de estas pacientes en estudios randomizados, que podrían aportar información precisa sobre su tratamiento específico. Es por ello por lo que pensamos, de acuerdo con otros autores, que las mujeres ancianas deben tratarse igual que las pacientes de menor edad, siempre que su situación funcional lo permita (Giordano et al. 2005; Hamaker et al. 2009).

#### *4.4.2. Comorbilidad y tratamiento en la mujer anciana*

La existencia de enfermedades asociadas es más frecuente a medida que aumenta la edad de las pacientes. A pesar de los recientes avances en la medicina, que han transformado la mayor parte de las mismas en procesos crónicos con una buena calidad de vida, la presencia de un evento tumoral y el tratamiento que conlleva puede determinar un agravamiento de dichas patologías, en algunos casos con un desenlace fatal (Muss 2007).

Según lo expuesto en el apartado 3.4 de Material y Métodos, analizamos el tipo y número de enfermedades concomitantes en el grupo de pacientes ancianas, así como la influencia que ejercen estas en el grado de adhesión a las guías de tratamiento establecidas para el cáncer de mama.

Aproximadamente la mitad de las pacientes de la muestra cuentan con tres o más factores de comorbilidad, tratándose en el 100% de los casos de enfermedades cardiovasculares, que, también, son las que en la literatura se describen como las más frecuentes (Yancik et al. 2001).

A la hora de evaluar la relación existente entre el cumplimiento de las recomendaciones generales de tratamiento y la comorbilidad, observamos que la presencia de enfermedades concomitantes en la mujer mayor no influye en la indicación y administración de radioterapia y tratamiento hormonal. Estos tratamientos son generalmente bien tolerados. Es por ello que su utilización no depende tanto de las patologías de base como de las características del tumor y las preferencias personales de cada una de las pacientes (Holmes et al. 2003; Wyld et al. 2004).



La quimioterapia requiere una especial consideración. Los cambios en la fisiología del individuo asociados al envejecimiento condicionan una disminución de la tolerancia a determinados tratamientos. Si a esto añadimos la existencia de enfermedades potencialmente graves, los efectos adversos de la misma se ven multiplicados (Balducci et al. 2000). Nuestros resultados revelan la existencia de diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la quimioterapia ( $p < 0,001$ ). Para este tipo de tratamiento la presencia de factores de comorbilidad determina que el 83% de las pacientes no se sometan al mismo.

La toxicidad de la quimioterapia obliga así a una evaluación exhaustiva del riesgo-beneficio para cada caso. La mayor parte de los autores coinciden en la necesidad de una evaluación geriátrica integral, con el fin de optimizar la aplicación de este tratamiento y evitar el hecho de que la edad sea el único factor que predisponga al rechazo del mismo (Extreman et al. 2005; Muss 2007; Gómez Portilla et al. 2008; Hurria 2009).

## **5.- Seguimiento del Cáncer de Mama**

Una vez llevado a cabo el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, es fundamental el seguimiento de las pacientes intervenidas. Nos va a permitir la detección de posibles complicaciones, así como recidivas de la enfermedad o la aparición de metástasis y administrar el tratamiento más apropiado para cada caso.

### **5.1. Linfedema**

El linfedema es una circunstancia que no suele comprometer la vida de las pacientes, pero puede provocar dolor e importante impotencia funcional y, por tanto, limitar de forma significativa las actividades de la vida diaria. Además conlleva un factor estético que puede ser causa de alteraciones psíquicas y, por otra parte, el linfedema puede originar otras complicaciones tales como linfangitis o linfosarcoma (Johansson et al. 2003).

En nuestra serie encontramos una incidencia del 5,9%, considerando que existe linfedema cuando se produce un aumento mayor de 1,5 ó 2 cm en alguno de los perímetros circunferenciales del miembro superior en comparación con el miembro contralateral. La incidencia de linfedema postmastectomía varía en las diferentes series de la literatura en función de los parámetros utilizados para el diagnóstico, oscilando entre el 6 y el 70% (Campisi et al. 2002; Deutsch et al. 2003). Según el criterio diagnóstico empleado en nuestro estudio los resultados obtenidos proporcionan una incidencia menor a la observada en las series de Chua et al. (2002), Golshan et al. (2003) y Meric et al. (2002), que, en base a los mismos parámetros, la sitúan entre el 25-35%. Estas diferencias pueden deberse a un menor tamaño muestral o a un tiempo de seguimiento de las pacientes en nuestro estudio inferior al que se realiza en los trabajos mencionados.

Son muchos los factores analizados en relación con la aparición del linfedema: edad, invasión ganglionar, metástasis, tratamiento radioterápico, linfadenectomía axilar. De todos ellos, los dos únicos que han demostrado una clara asociación con esta complicación son la administración de radioterapia axilar y la linfadenectomía radical (Campisi et al. 2002; Golshan et al. 2003; Romero Cullerés y cols. 2004). Los resultados de nuestra muestra poblacional coinciden con los descritos en los trabajos de estos autores dado que en el 89% de las mujeres con linfedema se llevó a cabo linfadenectomía axilar, el 61% recibieron radioterapia sobre la axila tras la cirugía y hasta en el 50% de las pacientes se realizó linfadenectomía seguida de radioterapia axilar.

En la mayoría de los casos encontramos linfedemas leves (28% de pacientes con linfedema grado I; 61% con linfedema grado II) con escasa repercusión clínica y mínima alteración funcional. Tan sólo 2 pacientes, que representan el 11% del total, presentaron un linfedema grado III con limitaciones para el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria. En estos dos casos se administró radioterapia sin realización de linfadenectomía axilar. El seguimiento reveló afectación ganglionar con el paso de los años, motivo que sumado al tratamiento radioterápico puede explicar la aparición de linfedema en estas pacientes.

La edad no ha demostrado ser un factor de riesgo para el linfedema. En nuestra muestra encontramos un 55,5% de mujeres con edad por debajo de los

70 años y un 45,5% con 70 años o más. El desarrollo de esta complicación en las pacientes más jóvenes podría guardar relación con un mayor uso de la extremidad afecta al presentar una mayor actividad física, de acuerdo con los resultados de la serie de Romero Cullerés (2004).

## 5.2. Recidiva local

El adecuado seguimiento de las pacientes tras el tratamiento del cáncer de mama permite la detección de recidivas locales de la enfermedad, que pueden tener una importante implicación en el pronóstico de la misma.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran un bajo índice de recidivas en el total de pacientes analizadas (3,58%). De ellas, el 27,3% eran mayores de 70 años, mientras que el 72,7% restante corresponde a las pacientes de menor edad. Tal y como se describe en el apartado 3.5 de material y métodos, la incidencia de recidivas locorregionales se sitúa entre el 5-20%, existiendo múltiples factores que parecen influir en su aparición.

En todos los casos analizados de nuestra muestra poblacional se trata de carcinomas ductales infiltrantes, la mitad de ellos con bajo grado de diferenciación o grado III. En el 45,5% se objetivó invasión ganglionar, presentando 3 o más ganglios afectados el 27,3% de las pacientes, con un tamaño tumoral igual o superior a 2 cm en el 64% de las mismas. Se realizó cirugía conservadora en el 18% de las mujeres con recidiva local y todas las pacientes recibieron tratamiento adyuvante después de la intervención quirúrgica. Dentro de los distintos parámetros descritos en la literatura con un incremento del riesgo para la aparición de recidivas, los que se asocian con mayor potencia estadística son el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el grado de diferenciación. El resto de factores, tales como cirugía conservadora, el tipo histológico y el tratamiento adyuvante, se consideran de riesgo pero no se relacionan de forma tan directa como los previos con un aumento en la tasa de recurrencia de la enfermedad (Voogd et al. 2001; Gohari et al. 2006; Nottage et al. 2006).

El estudio descriptivo realizado aporta un alto grado de concordancia con lo expuesto en los distintos trabajos de los autores señalados anteriormente. Así, en la mayor parte de los casos con recidiva local del cáncer de mama, se trata

de tumores infiltrantes, de gran tamaño, moderada o pobremente diferenciados y con afectación de los ganglios regionales. Además, el bajo porcentaje de mujeres ancianas con recurrencia de la enfermedad se relaciona con las series publicadas por Diab et al. (2000), Veronesi et al. (2001), Wyld et al. (2004) y Wasserman et al. (2007). En ellas, las pacientes mayores, presentan tumores con menor agresividad desde el punto de vista biológico, que condiciona una disminución en la tasa de recidivas locales. A pesar de ello, es necesario un estudio más extenso, analizando una a una las distintas variables, con el fin de determinar el grado de influencia que cada una de ellas ejerce sobre la aparición de recurrencia del cáncer de mama.

### 5.3. Metástasis a distancia

La aparición de metástasis a lo largo de la evolución del cáncer de mama, se traduce en un estadio avanzado de la enfermedad, con diseminación a otros órganos a distancia del tumor primario, en el que el tratamiento adquiere una finalidad paliativa. Su detección va a suponer un claro ensombrecimiento del pronóstico (Nicolini et al. 2006).

La evaluación de las pacientes que forman parte de nuestro estudio pone de manifiesto la presencia de enfermedad metastásica en el 21,5% de los casos. En la mitad de ellos se trata de metástasis en más de una localización, mientras que en el otro 50% hablamos de localización única, siendo las óseas las que se producen con más frecuencia (61%). El 12% de las pacientes presentaban diseminación de la enfermedad ya en el momento del diagnóstico.

Si analizamos esta circunstancia en función de la edad de las pacientes, obtenemos que en aquellas con una edad inferior a 70 años, la incidencia de metástasis a distancia es del 18%, alcanzando un 29% en las mujeres ancianas. La comparación entre estos dos grupos revela que las diferencias observadas entre ambos alcanza significación estadística ( $p=0,026$ ).

Los trabajos publicados a este respecto corroboran los resultados obtenidos en nuestro estudio. Así, las series de autores como Diab et al. (2000), Holmes et al. (2003), Wyld et al. (2004) y Manders et al. (2006), describen una mayor proporción de pacientes ancianas con metástasis de cáncer de mama como consecuencia de un evidente retraso en el diagnóstico, que va a condicionar la

detección de tumores en estadios más avanzados, y de la baja tasa de administración de radio y quimioterapia en este grupo de edad.

## 6.- Supervivencia del Cáncer de Mama

La supervivencia del cáncer de mama se ha visto incrementada en todo el mundo a lo largo de las últimas décadas. El desarrollo de técnicas de detección precoz, junto con los avances en la estrategia terapéutica han contribuido en gran medida a este respecto (Bray et al. 2004).

En nuestra serie, la SG al término del periodo de seguimiento (17 años) fue del 63,5%. A los 5 y 10 años de la intervención quirúrgica, las cifras se sitúan en torno al 82% y al 69%, respectivamente. Del mismo modo, la SLE está en una media de  $7,4 \pm 4,96$  años, con un 81% y un 75% de pacientes sin evidencia de recidiva o metástasis a distancia tras 5 y 10 años de seguimiento. Estos datos se corresponden con los descritos por Voogd et al. (2001); Wallgren et al. (2003); Vargas et al. (2005) y Gómez Portilla y cols. (2008), que estiman una supervivencia global del 84% y entre el 70-75% a los 5 y 10 años del diagnóstico, con un intervalo libre de enfermedad del 75-80% a los 5 años y entre el 70-75% a los 10 años.

Existen múltiples factores que se han relacionado con la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, la mayoría concernientes a las características del tumor y al tipo de tratamiento administrado. Nuestro análisis muestra, con significación estadística ( $p < 0,05$ ), que la realización de cirugía conservadora se asocia con una mayor supervivencia, mientras que la presencia de tumores de gran tamaño (T3, T4), de tipo infiltrante, con afectación ganglionar, estadio avanzado, así como el desarrollo de metástasis a distancia o de recidiva tumoral se corresponden con un peor pronóstico. El tratamiento conservador se indica ante tumores de pequeño tamaño, generalmente en estadios precoces, por lo que resulta lógico pensar que su utilización implique un mayor grado de supervivencia. El resto de parámetros obtenidos en relación con una mayor mortalidad de las pacientes, coinciden con lo expuesto en los trabajos de autores como Mirza et al. (2002), Ugnat et

al. (2004) y Soerjomataram et al. (2008), para los que el tamaño tumoral, el tipo histológico, la invasión ganglionar, el estadio avanzado, las metástasis y la recidiva local, influyen negativamente y de forma independiente sobre la supervivencia.

Atendiendo a la división por edades encontramos numerosas publicaciones que han sugerido el pronóstico desfavorable del cáncer de mama que tiene lugar en la mujer joven (Golledge et al. 2000; Ugnat et al. 2004). Entre otros factores, se atribuye en especial a la presencia de tumores con mayor agresividad biológica, que determinaría una rápida evolución de los mismos. Sin embargo, otros estudios refieren lo contrario, como en los trabajos de Ruibal y cols. (2002); Muss (2007) ; Mustacchi et al. (2007) y Bernardi et al. (2008), en los que son las pacientes ancianas las que muestran una peor tasa de supervivencia. Nuestros resultados revelan, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), una reducción de la supervivencia y del intervalo libre de enfermedad en las mujeres a partir de 70 años. La detección de tumores de gran tamaño y en estadios avanzados, con una mayor incidencia de metástasis a distancia, asociado a la elevada frecuencia de enfermedades concomitantes en este grupo de edad, podrían explicar este hecho, al igual que en los estudios de Aapro (2002) y Witherby et al. (2005).

Dentro de los factores relacionados con la supervivencia encontramos que la expresión de receptores hormonales se asocia con un pronóstico más favorable independientemente de la edad de las pacientes. En el grupo de menor edad, la administración de radioterapia y quimioterapia muestra asociación con una mayor supervivencia, al igual que ocurre con la terapia hormonal en las mujeres ancianas. Estas tres modalidades de tratamiento adyuvante han sido ampliamente analizadas en la literatura. La mayor parte de los autores coinciden en que su utilización prolonga el intervalo libre de enfermedad con efectos beneficiosos en la supervivencia global (Crivellari et al. 2003; Hind et al. 2007; Muss 2007; Taylor et al. 2009). La mayor tasa de administración de hormonoterapia en las pacientes mayores y de radio y quimioterapia en las más jóvenes, explicarían las diferencias encontradas en función de la edad. Asimismo, el reducido porcentaje de mujeres ancianas

incluidas en los regímenes de radio y quimioterapia, podría contribuir al menor índice de supervivencia objetivado en este colectivo.

La evaluación de aquellos parámetros relacionados con un peor pronóstico en nuestro estudio confirma que la presencia de tumores con un tamaño superior a 5 cm, la expresión de determinados marcadores biológicos (Ki-67, p53), el desarrollo de metástasis a distancia o de recidiva tumoral se asocian, con significación estadística ( $p < 0,05$ ) con una reducción en la supervivencia de las pacientes de ambos grupos. Para las mujeres de menos de 70 años, la afectación ganglionar, el estadio, el tipo y grado histológico también representan indicadores de mal pronóstico. Estos resultados son superponibles a los obtenidos para el total de la muestra y coinciden con la mayoría de los trabajos publicados a este respecto (Mirza et al. 2002; Holmes et al. 2003; Ugnat et al. 2004; Soerjomataram et al. 2008). A pesar de ello, se hace necesario un estudio exhaustivo basado en la edad de las pacientes, que permita un mejor conocimiento de los factores pronósticos que van a influir en la supervivencia de las mismas y, con ello, una adecuada aproximación diagnóstica y terapéutica y la consiguiente disminución de la tasa de mortalidad por cáncer de mama.

El cáncer de mama en las mujeres de edad avanzada se perfila como una entidad a tener en cuenta en el manejo de esta patología. El perfil demográfico esperado para los próximos años condiciona el hecho de que la edad debe dejar de ser el motivo fundamental que determine la decisión terapéutica. Hablamos de pacientes con características especiales en cuanto a su situación funcional y comorbilidad, que expresan tumores con una serie de peculiaridades clínicas y biológicas. Por todo ello se hace obligada una evaluación integral y multidisciplinar de este grupo de edad que posibilite individualizar cada caso, y así permitir que las pacientes ancianas disfruten de los beneficios que reporta el diagnóstico temprano de la enfermedad y la elección del tipo de terapia más apropiada para cada una de ellas.

## **VI. CONCLUSIONES**





## **VI. CONCLUSIONES**

- 1.- Los factores de riesgo del cáncer de mama persisten a lo largo de la vida con reducción de su impacto en las mujeres de mayor edad.
- 2.- Las pacientes ancianas suelen presentar tumores de mayor tamaño y en estadios más avanzados que las jóvenes.
- 3.- El perfil biológico de los tumores que presentan las pacientes de edad avanzada resulta más favorable que el objetivado en las jóvenes.
- 4.- El principal motivo de consulta de las mujeres ancianas es puramente clínico. A partir de los setenta años se reduce de forma significativa el porcentaje de pacientes que consultan con el especialista derivadas desde los programas de detección precoz del cáncer de mama.
- 5.- Observamos una tendencia a la mastectomía como técnica más utilizada para el tratamiento de las pacientes de más de setenta años. La cirugía conservadora se lleva a cabo en un porcentaje mayor de mujeres de menor edad. La linfadenectomía axilar se llevó a cabo independientemente de la edad de las pacientes.
- 6.- El tratamiento hormonal se administra en las mujeres ancianas de acuerdo con los protocolos de tratamiento del cáncer de mama, mientras que la correlación con los mismos disminuye en relación con la cirugía conservadora, radio y quimioterapia.
- 7.- La presencia de enfermedades concomitantes es más frecuente a medida que aumenta la edad de las pacientes y se relaciona de forma directa con la baja tasa de administración de quimioterapia en las pacientes mayores.
- 8.- Las pacientes a partir de setenta años cuentan con una menor tasa de recidiva local de la enfermedad, con mayor frecuencia de aparición de metástasis a distancia a lo largo del periodo de seguimiento.
- 9.- La supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad es menor en las mujeres ancianas. Estas, a pesar de presentar tumores con características biológicas más favorables, suelen tener enfermedad avanzada al diagnóstico y una serie de factores de comorbilidad que contribuyen al ensombrecimiento del pronóstico.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

Aapro MS. Progress in the treatment of breast cancer in the elderly. Eur Soc Med Oncol 2002; 10: 207-210.

Aguilar Zapag R, De Bleecker K, Notario Coronel A. Microcalcificaciones mamarias. Frecuencia, manejo y evolución en el Consultorio de Mastología del Servicio de Cirugía General-HCIPS. Mem Inst Investig Cienc Salud 2007;5: 4-8.

Althuis M, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. International Journal of Epidemiology 2005; 34: 405-412.

American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS. Fourth edition, American College of Radiology; 2003. ([www.acr.org](http://www.acr.org)).

Anderson H, Bladstrom A, Olsson H, Moller TR. Familial breast and ovarian cancer: a Swedish population-based register study. Am J Epidemiol 2000; 12: 1154-1163.

Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1899-1905.

Asociación Española Contra el Cáncer. Website: <http://www.todocancer.org>.

Audisio RA, Osman N, Audisio MM, Montalto F. How do we manage breast cancer in the elderly patients? A survey among members of the British Association of Surgical Oncologists (BASO). Crit Rev Oncol Haematol 2004; 52: 135-141.

Bader AA, Tio J, Petru E, Buhner M, Pfahlberg A, Volkholz H, Tulusan AH. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. Breast Cancer Res Treat 2002; 76: 11-17.

Baker JA, Soo MS. The evolving role of sonography in evaluating solid breast masses. Sem Ultrasound CT MR 2000; 2: 286-296.

Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person. A practical approach. The Oncologist 2000; 5: 224-237.

Balducci L, Stanta G. Cancer in the frail patient: a coming epidemic. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 235-250.

Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. Oncology 2000; 14: 221-227.

Balducci L, Beghe C. Cancer and age in the USA. Crit Rev Oncol Hematol 2001; 37: 137-145.

Barth RJ, Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. AJR 2005; 184: 324-329.

Benz C. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 65-74.

Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955; 8: 776-778.

Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in pre-operative assesment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-849.

Berman CG. Recent advances in breast-specific imaging. *Cancer Control* 2007; 14: 338-348.

Bermejo B, Chirivella I, Bosch A, Pons V, Lluch A. Hormonoterapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas. *Rev Cancer* 2009; 23: 49-55.

Bernardi D, Errante D, Galligioni E, Crivellari D, Bianco A, Salvagno L, Fentiman I. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncol* 2008; 47: 187-198.

Berry DA, Inoue L, Shen Y, et al. Modeling the impact of treatment ans screening on U.S. breast cancer mortality: a Bayesian approach. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006; 36: 30-36.

Bertheau P, Plassa F, Espie M, et al. Effect of mutated TP53 on response of advanced breast cancers to high-dose chemotherapy. *Lancet* 2002; 360: 852-854.

Bloom BS, Pouvourville N, Chhatre S, Jayadevappa R, Weinberg D. Breast cancer treatment in clinical practice compared to best evidence and practice guidelines. *Br J Cancer* 2004; 90: 26-30.

Bray F, McCarron P, Parkin M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004, 6: 229-293.

Buxant F, Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel JC. Ki-67 immunostaining activity is higher in positive axillary lymph nodes than in the primary breast tumor. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 1-3.

Camacho J. Lesiones no palpables de la mama: resultados de biopsias radioquirúrgicas. *Rev Chil Cir* 2002; 54: 139-142.

Campisi C, Zilli A, Maccio A, Napoli F, Ferreira Azevedo W, Fulcheri E, et al. Lymphedema secondary to breast cancer treatment: possibility of diagnostic and therapeutic prevention. *Ann Ital Chir* 2002; 73: 493-498.

Campisi J. Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 51-58.

Cheung KL. Endocrine therapy for breast cancer: an overview. *The Breast* 2007; 16: 327-343.

Chua B, Ung O, Boyages J. Competing considerations in regional nodal treatment for early breast cancer. *Breast J* 2002; 8: 15-22.

Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M, Rizzo P, et al. Ajuvant strategies in breast cancer: new prospectives, questions and reflections at the end of

2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol* 2007; 18s: 63-65.

Clavel-Chapelon F, E3N-EPIC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002; 86: 723-727.

Clavel-Chapelon F. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis?. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 72(2): 107-115.

Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276.

Connolly JL. Changes and problematic areas in interpretation of the AJCC Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> edition, for breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 287-291.

Coradini D, Pellizzaro C, Veneroni S, Ventura L, Daidone MG. Infiltrating ductal and lobular breast carcinomas are characterised by different interrelationships among markers related to angiogenesis and hormone dependence. *Br J Cancer* 2002; 87: 1105-1111.

Crivellari D, Price K, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, Lindtner J, Fey MF, Senn H, Coates AS, Collins J, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy compared with no systemic therapy for elderly women with early breast cancer: 21-year results of International Breast Cancer Study Group Trial IV. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4517-4523.

Cummings SR, Lee JS, Lui LY, Stone K, Ljung BM, Cauleys JA. Sex hormones, risk factors, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in older women: a long-term prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1047-1051.

Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.

Cuzick J. Assessing risk for breast cancer. *Breast Cancer Research* 2008; 10 (Suppl 4): S13.

Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 313-325.

Davidson NE. The use of anthracyclines and taxanes in the adjuvant therapy of breast cancer. *The Breast* 2001; 10 (suppl 1): S9.

DeMichele A, Putt M, Zhang Y, et al. Older age predicts a decline in adjuvant chemotherapy recommendations for patients with breast carcinoma: evidence from a tertiary care cohort of chemotherapy-eligible patients. *Cancer* 2003; 97: 2150-2159.

Desmedt C, Sotiriou C. Proliferation. The most prominent predictor of clinical outcome in breast cancer. *Cell Cycle* 2006; 5: 2198-2202.

Deutsch M. Arm edema after lumpectomy and breast irradiation. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 226-231.

Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550-556.

Diccionario de la lengua española. Real Academia Española. Vigésimo segunda edición (2001). Website: <http://www.rae.es/rae.html>.

Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, Tamoxifen Use, and Outcomes in Women with Estrogen Receptor- Positive Early-Stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1467-1476.

Dong W, Berry DA, Bevers TB, Kau SW, Hsu L, Theriault RL, Shen Y. Prognostic role of detection method and its relationship with tumor biomarkers in breast cancer: M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1096-1103.

Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 8019-8026.

Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PloS Med* 2006; 3: e25.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early stage breast cancer: an overview of randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-1770.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Cancer Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years: an overview of the randomized trials survival. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.

Edge SB, Gold K, Berg CD, et al. Patient and provider characteristics that affect the use of axillary dissection in older women with stage I-II breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2534-2541.

Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-989.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19: 403-410.

Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Quality of life following breast conserving therapy or mastectomy: results of a 5 year prospective study. *Breast J* 2003; 10: 223-231.

Erbas B, Amos A, Fletcher A, Kavanagh AM, Gertig DM. Incidence of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in a screening program by age: should older women continue screening?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1569-1573.

ESMO Guidelines Working Group. Recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18: 9-11.



Extermann M, Aapro M. Assessment of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 63-77.

Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assesment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit rev Oncol Hematol* 2005; 55: 241-252.

Faneyte IF, Peterse JL, Van Tinteren H, et al. Predicting early failure after adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer patients with extensive lymph node involvement. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4457-4463.

Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 2007; 18: 581-592.

Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, et al. Relationship between c-erB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4745-4754.

Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National surgical adjuvant breast and bowel experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.

Fondrinier E, Lorimier G, Guerin-Boblet V, Bertrand AF, Mayras C, Dauver N. Breast microcalcifications : multivariate analysis of radiological and clinical factors for carcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 290-296.

Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson L-G, et al. Consequences of axillary recurrence after conservative breast surgery. *Br J Surg* 2002; 89: 902-908.

Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 698-707.

Galit W, Green MS, Lital KB. Routine screening mammography in women older than 74 years: a review of the available data. *Maturitas* 2007; 57: 109-119.

Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 783-791.

Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adyuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2750-2756.

Gohari MR, Mahmoudi M, Mohammed K, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer. Analysis with frailty model. *Saudi Med J* 2006; 27: 1187-1193.

Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference of Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-3827.

Golledge J, Wiggins JE, Callam MJ. Age-related variation in the treatment and outcomes of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 369-374.

Golshan M, Dowlathshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am Surg* 2003; 69: 209-211.

Gómez Portilla A, Martínez de Lecea C, Cendoya I, Olavaria I, Martín E, Magrach L, Romero E, Cortés J, Muriel J, Márquez A, Kvadatze M. Prevalence and treatment of oncologic disease in the elderly: an impending challenge. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 706-715.

González-Palacios JF. Una nueva modificación en la clasificación TNM del cáncer mamario. *Rev Esp Patol* 2004; 37: 247-251.

Goss PE. Extending the benefits of adjuvant therapy in early HR+ breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 45-52.

Grube BJ, Hansen NM, Ye W, Herlong T, Giuliano AE. Surgical management of breast cancer in the elderly patient. *Am J Surg* 2001; 182: 359-364.

Halsted WS. The results of radical operations for the cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46(1): 1-19.

Hamaker ME, Schreurs WH, Uppelschoten JM, Smorenburg CH. Breast cancer in the elderly: Retrospective study on diagnosis and treatment according to national guidelines. *The Breast Journal* 2009; 15: 26-33.

Hamilton A, Larsimont D, Paridaens R, et al. A study of the value of p53, HER 2, and bcl-2 in the prediction of response to doxorubicin and paclitaxel as single agents in metastatic breast cancer: a companion study to EORTC 10923. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 233-240.

Hawkins RA, Tesdale AL, Prescott RJ, et al. Outcome after extended follow-up in a prospective study of operable breast cancer: key factors and prognostic index. *Br J Cancer* 2002; 87: 8-14.

Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biology Neoplasia* 2001; 6: 375-387.

Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1. Art No.: CD004272.

Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: Cochrane review. *Br J Cancer* 2007; 96: 1025-1029.

Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 227-244.

Houssami N, Irwig L, Loy C. The accuracy of combined breast imaging in young women. *Breast* 2002; 11: 36-40.

Houssami N, Cuzick J, Dixon M. The prevention, detection and management of breast cancer. *MJA* 2006; 184: 230-234.

Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *J Mammary gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 119-137.

Howard EM, Lau SK, Lyles RH, Birdsong GG, Tadros TS, Umbreit JN, Kochhar R. Correlation and expression of p53, HER-2, vascular endothelial growth factor (VEGF) and e-cadherin in a high-risk breast cancer population. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 154-160.

Howell A, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.

Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971-977.

Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, et al. Breast cancer screening: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 347-360.

Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 121-126.

Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer* 2005; 104: 1998-2005.

Hurria A. Quimioterapia y hormonoterapia adyuvante en ancianas con cáncer de mama. *Semin Oncol* 2009; 8: 130-136.

Ignatiadis M, Sotiriou C. Understanding the molecular basis of Histologic grade. *Pathobiology* 2008; 75: 104-111.

Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer* 2004; 90: 2118-2122.

Jatoi I, Anderson WF, Rosenberg PS. Qualitative age-interactions in breast cancer. A tale of two diseases?. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 504-506.

Jemal A. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.

Johansson K, Nilsson I, Ingvar C, Albertsson M, Ekdahl C. Breast cancer patients' experiences of lymphoedema. *Scand J Caring Sci* 2003; 17: 35-42.

Jukkola A, Bloigu R, Soini Y, Savolainen ER, Holli K, Blanco G. C-erbB-2 positivity is a factor of poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 347-354.

Kaplan MP. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.

Kerber RA, O'Brien E. A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer in the Utah population database. *Cancer* 2005; 9: 1906-1915.

Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386: 761-763.

- Knudson AG. Cancer genetics. *Am J Med Genet* 2002; 111: 96-102.
- Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a preoperative staging procedure. *Eur J Cancer* 2003; 39: 170-174.
- Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study : the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83-97.
- Lavelle K, Todd C, Moran A, Howell A, Bundred N, Campbell M. Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women  $\geq 65$  years. *Br J Cancer* 2007; 96: 1197-1203.
- Lee JC, Truong PT, Kader HA, Speers CH, Olivotto IA. Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high-risk breast cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 623-629.
- Lewin JM, Niklason L. Advanced applications of digital mamography: Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mamography. *Seminars in Roentgenology* 2007; 243-252.
- Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 791-807.
- Linderholm B, Andersson J, Lindh B, Beckman L, Erlanson M, Edin K, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R. Overexpression of c-erbB-2 is related to a higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and constitutes an independent prognostic factor in primary node-positive breast cancer after adjuvant systemic treatment. *Eur J Cancer* 2004; 40: 33-42.
- Livi L, Paiar F, Meldolesi E, Bianchi S, Cardona G, Cataliotti L, et al. The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 473-478.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer . Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2002.
- Lorenzo, Bermejo J, Hemminki K. Familial association of histology specific breast cancers with cancers at other sites. *Int J Cancer* 2004; 3: 430-435.
- Lozano Martín EM, Velasco Jimenez J, Sanz Martín M, Mendicote León F, Pérez Romasanta LA. Radioterapia adyuvante en cáncer de mama. *Rev. Cáncer* 2009; 23(1): 26-39.
- Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006; 8: 1-11.
- Madden JL, Kandalaft S, Bourane RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surgery* 1972; 175(5): 624-634.
- Mahoney. Opportunities and Strategies for Breast Cancer Prevention Through Risk Reduction. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 347-371.

Mandelblatt JS, Hadley J, Kerner JF, Schulman KA, Gold K, Dunmore-Griffith J, et al. Patterns of breast carcinoma treatment in older women: patient preference and clinical and physical influences. *Cancer* 2000; 89: 561-573.

Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, Hoerger T, Siu AL, Atkins D, Klein J, Helfand M. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 139: 835-842.

Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Vreugdenhil G, van der Sangen MJ, et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer* 2006; 6: 179.

Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in this consideration. *Cancer Chemother Res* 1966; 50: 163-170.

MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mamography of a UK population at high familiar risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 1769-1778.

Marrelli D, Pinto E, Neri A, Megha T, Giofrè W, Cioppa T, de Marco G, de Stefano A, Roviello F. Mib-1 proliferation index is an independent predictor of lymph node metastasis in invasive breast cancer: a prospective study on 675 patients. *Oncol Rep* 2006; 15: 425-429.

Martin M, Mackey J, Vogel C. Benefit from adjuvant taxanes and endocrine responsiveness in breast cancer. *Breast* 2007; 16(Suppl. 2): S127-131.

McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: breast cancer epidemiology, risk factors and genetics. *Brit Med J* 2000; 321: 624-628.

Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, Pollock RE, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 543-549.

Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, et al. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1600-1607.

Millet A, Fuster CA, Lluch A, Dirbas F. Axillary surgery in breast cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 513-520.

Mincey BA, Pérez EA. Advances in screening, diagnosis and treatment of breast cancer. *Mayo Clinic Proc* 2004; 79: 810-816.

Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002; 235: 10-26.

Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073-1081.

Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *The Breast* 2007; 16: 159-165.

Mustacchi G, Cazzaniga ME, Pronzato P, De Matteis A, Di Costanzo F, Floriani I. Breast cancer in the elderly women: a different reality?. Results from the NORA study. *Ann Oncol* 2007; 18: 991-996.

National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Breast Cancer 2006. Website: <http://www.nccn.org>.

NCCN Practice Guidelines in Oncology: Senior adult oncology. Website: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/senior.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf). March 2006.

Nicolini A, Giardino R, Carpi A, Ferrari P, Anselmi L, Colosimo S, Conte M, Fini M, Giavaresi G, Berti P, Miccoli P. Metastatic breast cancer: an updating. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 548-556.

Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis IL, Bull SB, Blackstein M. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2006; 8: 1-10.

Olier Gárate C, Jara Sánchez C, Romero Laorden N, Moreno Elola-Olaso C, Nogales Escoriza RM. Epidemiología y factores pronósticos del cáncer de mama. *Rev Cancer* 2009; 23 (I): 1-9.

Orgéas C, Hall P, Rosenberg LU, Czene K. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008; 10: 1-9.

Orucevic A, Reddy VB, Bloom KJ, Bitterman P, Magi-Galluzzi C, Oleske DM, Phillips M, Gould VE, Cobleigh M, Wick MR, Gattuso P. Predictors of lymph node metastasis in T1 breast carcinoma, stratified by patient age. *Breast J* 2002; 8: 349-355.

Pappo I, Karni T, Sandbank J, Dinur I, Sella A, Stahl-Kent V, Wasserman I, Halevy A. Breast cancer in the elderly: Histological, hormonal and surgical characteristics. *The Breast* 2007; 16: 60-67.

Pardo M. Biopsia quirúrgica con marcación preoperatoria en lesiones no palpables de la mama. Experiencia de 10 años. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68: 387-391.

Petit T, Wilt M, Velten M, et al. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II $\alpha$  status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004; 40: 205-211.

Practice Guidelines : Breast-Invasive. Houston, TX, MD Anderson Cancer Center, 2003. Website: (<http://utm=ext01a.mdacc.tmc.edu/mda/cm/cwtguide.nsf/LuHTML/SideBar1>).

Quong J, Eppenberger-Castori S, Moore D III, et al. Age-dependent changes in breast cancer hormone receptors and oxidant stress markers. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 221-236.

Rampaul RS, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Nottingham Breast Team. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: the Nottingham Breast Team. *EJSO* 2001; 27: 229-238.

Rawal R, Bertelsen L, Olsen JH. Cancer incidence in first-degree relatives of a population-based set of cases of early-onset breast cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3034-3040.

Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Post-mastectomy radiotherapy : Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-1569.

Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, et al. The prognostic value of p53 and cerb-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 804-813.

Repetto L, Fratino L, Audisio LA, et al. Comprehensive geriatric assessment as information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian group for geriatric oncology study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494-502.

Rohan TE, Li S, Hartwick R, Kandel RA. p53 alterations and protein accumulation in benign breast tissue and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1316-1323.

Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004; 232: 305-332.

Romero Cullerés G, Almendáriz Juárez A. Linfedema después de la cirugía por cáncer de mama. Estudio de la incidencia y factores de riesgo en 113 pacientes. *Rehabilitación (Madr)* 2004; 38: 72-77.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.

Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 21-32.

Ross JS, Symmans WF, Pusztai L, Hortobagyi GN. Breast cancer biomarkers. *Clin Chem* 2005; 40: 99-125.

Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer : first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 337-344.

Ruibal A, Arias JI, Aldecoa B. Carcinoma ductal infiltrante de mama. Diferencias clínicobiológicas entre mujeres mayores de 70 años y aquellas de entre 60 y 70 años. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 761-764.

Russo J, Lynch H, Russo IH. Mammary gland architecture as a determining factor in the susceptibility of the human breast to cancer. *Breast J* 2001; 7: 278-291.

Russo J, Moral R, Balogh G, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Research* 2005; 7: 131-142.

Samphao S, Eremin JM, El-Sheemy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and new selective targeted approach. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1282-1296.

San José A, Vilardell M. Valoración geriátrica en los servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 295-297.

Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1311-1321.

Schnitt SJ. Traditional and newer pathologic factors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 22-26.

Schnitt SJ. Estrogen receptor testing of breast cancer in current clinical practice: what's the question? *J Clin Oncol* 2006; 24: 1797-1799.

Schonberg MA, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS, Hamel MB. Breast cancer screening in women aged 80 and older: results from a national survey. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1688-1695.

Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME, Domcheck SM, et al. Proceedings of The International Consensus Conference on breast cancer risk, genetics & risk management, April, 2007. *Breast J* 2009; 15: 4-16.

Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1997-2008.

Shen Y, Yang Y, Inoue LY, et al. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1195-1203.

Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170: 983-994.

Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 70: 137-143.

Simmons R. Ultrasound in the changing approaches to breast cancer diagnosis and treatment. *Breast J* 2004; 10: 13-14.

Simpson PT, Reis-Fiho JS, Gale T, Lakhani S. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005; 205: 248-254.

Singh R. The natural history of breast carcinoma in the elderly. *Cancer* 2004; 100: 1807-13.

Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-3636.

Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: Working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 37-47.



- Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening – Update, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 141-169.
- Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 309-330.
- Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine EG. Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1679-1684.
- Tai P, Cserni G, Van De SJ, Vlastos G, Voordeckers M, Royce M, et al. Modeling the effect of age in T1-2 breast cancer using the SEER database. *BMC Cancer* 2005; 5: 130.
- Tai P, Yu E, Shiels R, et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 137.
- Taillefer R. Clinical applications of 99mTc-Sestamibi scintimammography. *Sem Nucl Med* 2005; 35: 100-115.
- Taylor ME, Haffty B, Rabinovitch R, Arthur DW, Halberg FE, Strom EA, White JR, Cobleigh MA, Edge SB. ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 997-1002.
- The American Geriatric Society Clinical Practice Committee Position Statement. Breast cancer screening in older women. Website: <http://www.americangeriatrics.org>. December 2006.
- Thun, MJ.; Jemal, A. Cancer epidemiology..In: Kufe, DW.; Bast, RC.; Hait, WN.; Hong, WK.; Pollock, RE.; Weichselbaum, RR.; Holland, JF.; Frei, E.,III, editors. *Cancer 7 medicine*. BC Decker Inc.; Hamilton: 2006. p. 339-353.
- Truán N, García-Bear I, Campos C, Alvarez JA, Baldonado RF, Sánchez-Rodríguez A, Rojo O, Suárez-Solís A, Jorge-Barreiro JI. Factores predictivos de malignidad en microcalcificaciones de mama sin lesiones asociadas. *Cir Esp* 2005; 78: 366-370.
- Truong PT, Bernstein V, Speers C, Olivotto IA. Omission of radiotherapy after breast conserving surgery adversely impacts survival in elderly women. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 36.
- Truong PT, Bernstein V, Wai E, Chua B, Speers C, Olivotto IA. Age-related variations in the use of axillary dissection: a survival analysis of 8038 women with T1-ST2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 794-1003.
- Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breast cancer risk factors and age at diagnosis : and Iceland cohort study. *Int J Cancer* 2002; 98: 604-608.
- Uematsu T, Sano M, Homma K, Sato N. Value of three-dimensional helical CT image-guided planning for made-to-order lumpectomy in breast cancer patients. *Breast J* 2004; 10: 33-37.
- Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. *Br J Cancer* 2004; 90: 1138-1143.

- Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7212-7220.
- Vargas C, Kestin L, Go N, Krauss D, Chen P, Goldstein N, Martinez A, Vicini FA. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1514-1521.
- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Path F, Luini A, Zurrada S, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-553.
- Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomised trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16: 383-388.
- Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1688-1697.
- Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, et al. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1040-1047.
- Walker RA. Immunohistochemical markers as predictive tools for breast cancer. *J Clin Pathol* 2006; 61: 600-606.
- Walter LC. Cancer screening in elderly patients: A framework for individualized decision making. *JAMA* 2001; 285: 2750-2756.
- Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1205-1213.
- Warnberg F, Nordgren H, Bergkvist L, Holmberg L. Tumour markers in breast carcinoma correlate with grade rather than with invasiveness. *Br J Cancer* 2001; 85: 869-874.
- Wasserman LJ, Apffelstaedt JP, Odendaal J. Conservative management of breast cancer in the elderly in a developing country. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 108-115.
- Well D, Yang H, Houseni M, et al. Age-related structural and metabolic changes in the pelvic reproductive end organs. *Semin Nucl Med* 2007; 37:173-184.

Wesolowsky R, Budd GT. Neoadjuvant therapy for breast cancer: assesing treatment progress and managing poor responders. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 37-44.

Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229.

Witherby SM, Muss HB. Special issues related to breast cancer adyuvant therapy in older women. *The Breast* 2005; 14: 600-611.

World Health Organization Classification of Tumor. Tumors of the Breast and Female Genital Organs 2003. Edited by F.A.Tavassoli & P.Devilee

Wyld L, Garg DK, Kumar ID, Brown H, Reed MWR. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer* 2004; 90: 1486-1491.

Wyld L, Reed M. The need for targeted research into breast cancer in the elderly. *BJS* 2003; 90: 388-399.

Wyld L, Reed M. The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *European Journal of Cancer* 2007; 43: 2253-2263.

Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001; 285: 885-892.